

В. Ю. Мартов
А. Н. Окороков

Лекарственные средства

в практике врача



Второе издание

Лекарственные средства в практике врача

Издание второе, переработанное и дополненное

В. Ю. Мартов

А. Н. Окороков



Москва
Медицинская литература
2010

УДК 615.03:614.254

ББК 53.52

М29

Авторы, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Мартов В. Ю.

М29 Лекарственные средства в практике врача / В. Ю. Мартов, А. Н. Окорочков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. лит., 2010.— 1008 с.

ISBN 978-5-89677-146-3

Во втором издании справочника, подготовленного по самым строгим международным стандартам, приведены систематизированные данные по формам выпуска и применению практически всех лекарственных средств, используемых в современной медицинской практике. Представлены все необходимые сведения о каждом препарате, показания и противопоказания, побочные действия, подробно изложены взаимодействия лекарственных средств, дозировка и применение.

Важной особенностью данной книги является то, что она составлена практикующими врачами для своих коллег. Акцент сделан на клиническое применение лекарственных средств в повседневной врачебной деятельности. Книга имеет удобное деление на разделы, соответствующие основным клиническим специальностям, а также подробный предметный указатель, что облегчает доступ специалистов к необходимой информации.

В начале каждой главы излагаются особенности применения и дифференцированного назначения лекарственных препаратов при различных патологических состояниях.

Для врачей всех специальностей, провизоров, фармакологов, фармацевтов, преподавателей и студентов медицинских вузов и других медицинских работников.

УДК 615.03:614.254

ББК 53.52

Сайт издательства в Интернете: www.medlit.biz

ISBN 978-5-89677-146-3
ISBN 978-985-6332-24-4

© изд. Ф. И. Пленсков,
изд. Б. И. Чернин, 2010

I. Обезболивание

II. Средства, применяемые в психиатрии и неврологии

III. Средства для анестезии

IV. Средства для инфузионной терапии

V. Сердечно-сосудистые средства

VI. Система крови

VII. Средства для лечения заболеваний дыхательных путей

VIII. Желудочно-кишечные средства

IX. Урологические средства

X. Средства, применяемые в акушерстве и гинекологии

XI. Гормоны и средства, влияющие на обмен веществ

XII. Противомикробные средства

XIII. Средства, влияющие на иммунитет

XIV. Противоопухолевые средства

XV. Дерматологические средства

XVI. Офтальмологические средства

XVII. Другие средства

Алфавитный указатель лекарственных средств

Содержание

| | |
|--|------------|
| I Обезболивание | 1 |
| Глава 1 Наркотические анальгетики..... | 3 |
| Наркотические агонисты | 3 |
| Наркотические агонисты-антагонисты и частичные агонисты | 7 |
| Антагонисты опиатных рецепторов | 10 |
| Глава 2 Центральные анальгетики..... | 11 |
| Глава 3 Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства | 13 |
| Ненаркотические анальгетики (анальгетики-антипиретики) | 13 |
| Нестероидные противовоспалительные средства | 19 |
| НПВС — селективные ингибиторы ЦОГ-2 | 30 |
| НПВС для наружного применения..... | 32 |
| Глава 4 Спазмолитики..... | 33 |
| М-холинолитические спазмолитики | 33 |
| Миотропные спазмолитики..... | 34 |
| Глава 5 Антимигренозные анальгетики | 36 |
| Агонисты 5-НТ ₁ рецепторов..... | 37 |
| Эрготамин и его производные | 39 |
| Другие средства для профилактики мигрени | 40 |
| II Средства, применяемые в психиатрии и неврологии | 41 |
| Глава 6 Седативные средства. Снотворные средства. Транквилизаторы | 41 |
| Седативные средства..... | 42 |
| Фитопрепараты..... | 42 |
| Бромиды | 43 |
| Комбинированные средства с фенобарбиталом..... | 44 |
| Снотворные средства | 44 |
| Бензодиазепины | 44 |
| Барбитураты..... | 46 |
| Золпидем, зопиклон и залеплон..... | 47 |
| Антигистаминные средства..... | 48 |
| Другие снотворные средства | 49 |
| Транквилизаторы | 49 |
| Бензодиазепины | 49 |
| Транквилизаторы других групп..... | 55 |
| Глава 7 Антидепрессанты..... | 58 |
| Ингибиторы нейронального захвата моноаминов | 59 |
| Трициклические антидепрессанты | 59 |
| Тетрациклические антидепрессанты | 62 |
| Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | 63 |
| Ингибиторы моноаминоксидазы | 66 |
| Антидепрессанты других групп..... | 68 |
| Фитопрепараты..... | 70 |
| Глава 8 Антипсихотические средства | 71 |
| Бензамиды..... | 82 |
| Атипичные антипсихотические средства..... | 83 |
| Глава 9 Антиманические средства | 86 |
| Соли лития..... | 86 |
| Глава 10 Противосудорожные средства..... | 88 |
| Бензодиазепины | 97 |
| Барбитураты..... | 98 |
| Другие противосудорожные средства..... | 100 |
| ГАМК-подобные средства | 103 |
| Глава 11 Противорвотные и рвотные средства..... | 105 |
| Антидофаминергические средства | 105 |
| Бензамиды..... | 105 |
| Фенотиазины | 108 |
| Бутирофеноны | 109 |
| Антигистаминные средства | 109 |
| Антагонисты серотониновых рецепторов..... | 111 |
| Антагонисты рецепторов нейрокина 1 | 112 |
| Другие противорвотные средства | 113 |
| Каннабиноиды..... | 113 |
| Гистаминоподобные средства | 114 |

| | |
|--|------------|
| Средства для вызывания рвоты..... | 114 |
| Глава 12 Антипаркинсонические средства..... | 115 |
| Дофаминергические средства..... | 116 |
| Леводопа..... | 116 |
| Стимуляторы дофаминергической передачи в ЦНС..... | 118 |
| Селективные ингибиторы МАО..... | 122 |
| Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы..... | 123 |
| Антимускариновые средства..... | 124 |
| Другие антипаркинсонические средства..... | 125 |
| Глава 13 Средства для лечения болезни Альцгеймера..... | 126 |
| Холинергические средства..... | 126 |
| Глава 14 Ноотропные средства и корректоры мозгового кровообращения..... | 128 |
| ГАМК и его производные..... | 134 |
| Холинергические средства..... | 135 |
| Блокаторы кальциевых каналов..... | 137 |
| Глава 15 Средства для лечения зависимости..... | 138 |
| Средства для лечения алкогольной зависимости..... | 138 |
| Средства для лечения опиоидной зависимости..... | 140 |
| Средства для лечения никотиновой зависимости..... | 141 |
| Глава 16 Средства для коррекции мышечного тонуса..... | 143 |
| Средства для лечения повышенной спастичности..... | 143 |
| Центральные миорелаксанты..... | 143 |
| Ботулотоксины..... | 145 |
| Средства для лечения миастении..... | 146 |
| Антихолинэстеразные средства..... | 146 |
| Глава 17 Средства для лечения рассеянного склероза..... | 149 |
| III Средства для анестезии..... | 150 |
| Глава 18 Средства для премедикации..... | 150 |
| Холинолитические средства..... | 152 |
| Дроперидол..... | 152 |
| Глава 19 Средства для общей анестезии..... | 153 |
| Ингаляционные средства для общей анестезии..... | 153 |
| Неингаляционные средства для общей анестезии..... | 157 |
| Барбитураты..... | 157 |
| Бензодиазепины..... | 158 |
| Антидот бензодиазепинов..... | 159 |
| Наркотические анальгетики..... | 160 |
| Агонисты α_2 -адренорецепторов..... | 163 |
| Другие средства для неингаляционного наркоза..... | 163 |
| Миорелаксанты — компоненты общей анестезии..... | 166 |
| Деполяризующие миорелаксанты..... | 167 |
| Недеполяризующие миорелаксанты..... | 168 |
| Глава 20 Средства для местной анестезии..... | 171 |
| Местные анестетики..... | 171 |
| Наркотические анальгетики для регионарной анестезии..... | 177 |
| Адренергические агонисты для регионарной анестезии..... | 178 |
| IV Средства для инфузионной терапии..... | 180 |
| Глава 21 Кровь, компоненты и препараты крови..... | 180 |
| Цельная кровь..... | 180 |
| Компоненты крови..... | 181 |
| Препараты крови..... | 183 |
| Глава 22 Искусственные коллоидные растворы..... | 184 |
| Декстраны..... | 184 |
| Препараты гидроксиэтилкрахмала..... | 186 |
| Препараты желатина..... | 187 |
| Глава 23 Кристаллоидные солевые растворы..... | 189 |
| Средства для коррекции кислотно-основного состояния..... | 194 |
| Кристаллоидные растворы с антигипоксическим действием..... | 194 |
| Глава 24 Средства для парентерального питания..... | 196 |
| Углеводы..... | 196 |
| Аминокислотные растворы..... | 197 |
| Жировые эмульсии..... | 201 |
| Комбинированные средства для парентерального питания..... | 202 |
| V Сердечно-сосудистые средства..... | 203 |

| | |
|---|-----|
| Глава 25 Диуретики | 208 |
| Салуретики | 208 |
| Тиазиды и тиазидоподобные диуретики | 208 |
| Петлевые диуретики..... | 212 |
| Ингибиторы карбоангидразы | 214 |
| Калийсберегающие диуретики | 215 |
| Антагонисты альдостерона | 215 |
| Осмотические диуретики..... | 216 |
| Акваретики | 218 |
| Комбинированные диуретики | 218 |
| Глава 26 Кардиотонические средства | 219 |
| Сердечные гликозиды | 219 |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы | 223 |
| Другие кардиотонические средства | 224 |
| Глава 27 Адреномиметические средства | 227 |
| Глава 28 Антиангинальные средства..... | 233 |
| Нитраты..... | 233 |
| Нитратоподобные средства | 237 |
| Ингибиторы f-каналов синусового узла..... | 238 |
| Регуляторы метаболизма в миокарде | 238 |
| Специфические регуляторы метаболизма в миокарде..... | 239 |
| Глава 29 Антиаритмические средства | 243 |
| Средства, эффективные при суправентрикулярной тахикардии | 244 |
| Средства, эффективные при желудочковой тахикардии | 249 |
| Средства, эффективные при суправентрикулярной и желудочковой аритмиях | 252 |
| Средства, эффективные при брадикардии | 260 |
| Глава 30 Адреноблокаторы | 261 |
| α -Адренергические блокаторы | 261 |
| Неселективные α -адреноблокаторы | 261 |
| Селективные α_1 -адреноблокаторы | 262 |
| β -Адренергические блокаторы..... | 263 |
| Неселективные β -адреноблокаторы | 267 |
| Селективные β -адреноблокаторы | 269 |
| α - и β -Адреноблокаторы | 272 |
| Глава 31 Блокаторы кальциевых каналов..... | 275 |
| Блокаторы кальциевых каналов, замедляющие сердечный ритм..... | 276 |
| Блокаторы кальциевых каналов — производные дигидропиридина | 278 |
| Производные дигидропиридина I поколения | 278 |
| Производные дигидропиридина II поколения | 280 |
| Глава 32 Активаторы калиевых каналов..... | 282 |
| Глава 33 Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему..... | 283 |
| Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента..... | 283 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II..... | 288 |
| Ингибиторы ренина | 290 |
| Глава 34 Средства для лечения легочной артериальной гипертензии..... | 291 |
| Глава 35 Другие антигипертензивные средства..... | 292 |
| Средства центрального действия..... | 292 |
| Центральные α_2 -адренергические агонисты | 292 |
| Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов | 295 |
| Симпатолитические средства..... | 296 |
| Артериальные вазодилататоры..... | 297 |
| Спазмолитики..... | 298 |
| Глава 36 Комбинированные антигипертензивные средства | 299 |
| Глава 37 Средства для лечения гипертонического криза | 302 |
| Вазодилататоры | 302 |
| Ганглиоблокирующие средства..... | 306 |
| Глава 38 Сосудистые средства | 307 |
| Средства для лечения нарушений венозного кровообращения | 308 |
| Средства для склерозирования вен | 311 |
| Глава 39 Гиполипидемические средства | 313 |
| Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) | 314 |
| Фибраты..... | 316 |
| Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты..... | 317 |
| Другие гиполипидемические средства | 318 |
| VI Система крови | 320 |
| Глава 40 Тромболитические средства..... | 320 |

| | |
|---|-----|
| Глава 41 Антикоагулянты | 324 |
| Прямые антикоагулянты..... | 324 |
| Нефракционированный гепарин..... | 324 |
| Низкомолекулярные гепарины | 326 |
| Другие прямые антикоагулянты..... | 329 |
| Антитромбин III..... | 330 |
| Активированный протеин С..... | 331 |
| Прямые антикоагулянты для местного применения..... | 332 |
| Непрямые антикоагулянты..... | 333 |
| Глава 42 Антитромбоцитарные (антиагрегантные и дезагрегантные) средства..... | 335 |
| Тиенопиридины | 338 |
| Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa-рецепторов | 340 |
| Анагрелид..... | 344 |
| Глава 43 Прокоагулянты..... | 345 |
| Витамин К | 345 |
| Ингибиторы фибринолиза..... | 345 |
| Протамина сульфат..... | 347 |
| Активаторы образования тромбопластина | 347 |
| Гемостатические средства для местного применения | 347 |
| Глава 44 Антипротеиназные средства..... | 349 |
| Глава 45 Средства для лечения гемофилии | 351 |
| Глава 46 Гемопозитины | 355 |
| Эритроцитарные гемопозитины | 355 |
| Препараты железа | 355 |
| Витамин В ₁₂ | 357 |
| Фолиевая кислота | 359 |
| Эритропозитины | 359 |
| Церулоплазмин | 362 |
| Лейкоцитарные гемопозитины..... | 363 |
| Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы | 363 |
| Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор | 364 |
| Интерлейкины | 365 |
| Другие лейкоцитарные гемопозитины..... | 366 |
| Тромбоцитарные гемопозитины | 367 |
| VII Средства для лечения заболеваний дыхательных путей..... | 368 |
| Глава 47 Симптоматические средства для лечения ОРВИ | 368 |
| Глава 48 Средства, облегчающие носовое дыхание | 372 |
| Назальные α_1 -адреномиметики | 372 |
| Антигистаминные средства, облегчающие носовое дыхание | 375 |
| Холинолитические средства | 375 |
| Назальные глюкокортикоиды..... | 376 |
| Назальные стабилизаторы мембран тучных клеток | 377 |
| Глава 49 Антигистаминные средства | 378 |
| Селективные антигистаминные средства | 378 |
| Неселективные антигистаминные средства | 381 |
| Другие средства с антигистаминной активностью..... | 387 |
| Глава 50 Средства для лечения бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких..... | 388 |
| Противовоспалительные средства | 390 |
| Ингаляционные глюкокортикоиды..... | 390 |
| Ингаляционные стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны)..... | 392 |
| Антилейкотриеновые средства | 393 |
| Биологические средства..... | 395 |
| Бронходилататоры..... | 395 |
| Селективные β_2 -адреномиметики | 395 |
| Неселективные адреномиметики | 399 |
| Производные ксантина | 400 |
| Холинолитические средства | 403 |
| Комбинированные антиастматические средства | 404 |
| Глава 51 Отхаркивающие и противокашлевые средства | 406 |
| Отхаркивающие и муколитические средства | 406 |
| Отхаркивающие средства..... | 406 |
| Муколитические средства | 407 |
| Противокашлевые средства | 411 |
| Ненаркотические противокашлевые средства центрального действия..... | 411 |
| Наркотические противокашлевые средства..... | 412 |

| | |
|---|-----|
| Противокашлевые средства периферического действия..... | 413 |
| Комбинированные препараты против кашля..... | 414 |
| Глава 52 Легочные сурфактанты..... | 417 |
| Глава 53 Ингибиторы α_1 -протеиназы..... | 419 |
| Глава 54 Местные средства для лечения инфекций ЛОР-органов..... | 419 |
| Местные средства для лечения инфекций уха..... | 419 |
| Противовоспалительные средства..... | 419 |
| Антибактериальные средства..... | 420 |
| Антисептические средства..... | 421 |
| Местные средства для лечения инфекций носа и околоносовых пазух..... | 421 |
| Антибактериальные средства..... | 422 |
| Комбинация антибактериальных средств и глюкокортикоидов..... | 422 |
| Антисептические средства..... | 422 |
| Другие средства..... | 423 |
| Местные средства для лечения инфекций глотки и гортани..... | 423 |
| Противовоспалительные средства..... | 423 |
| Антисептики..... | 424 |
| Другие средства..... | 425 |
| VIII Желудочно-кишечные средства..... | 428 |
| Глава 55 Антациды..... | 428 |
| Глава 56 Противоязвенные средства..... | 432 |
| Ингибиторы протонной помпы..... | 432 |
| H ₂ -блокаторы..... | 435 |
| M-холинолитические средства..... | 438 |
| Простагландины..... | 438 |
| Сукральфат..... | 439 |
| Препараты висмута..... | 440 |
| Антихеликобактерные средства..... | 441 |
| Глава 57 Средства для регуляции моторики ЖКТ..... | 443 |
| Стимуляторы моторики ЖКТ..... | 443 |
| Спазмолитики..... | 444 |
| Фитопрепараты..... | 445 |
| Регуляторы моторики ЖКТ..... | 445 |
| Серотонинергические средства..... | 445 |
| Глава 58 Слабительные средства..... | 447 |
| Слабительные, увеличивающие объем каловых масс..... | 448 |
| Стимулирующие слабительные..... | 448 |
| Солевые слабительные..... | 451 |
| Осмотические слабительные..... | 451 |
| Слабительные, размягчающие каловые массы..... | 453 |
| Средства, уменьшающие метеоризм..... | 453 |
| Глава 59 Средства против диареи..... | 455 |
| Опиоидные агонисты..... | 455 |
| Адсорбирующие средства..... | 456 |
| Средства для лечения инфекционной диареи..... | 457 |
| Кишечные антисептики..... | 457 |
| Глава 60 Энтеросорбенты..... | 459 |
| Глава 61 Средства для нормализации микрофлоры кишечника..... | 462 |
| Бактериальные препараты..... | 463 |
| Продукты биосинтеза бактерий..... | 463 |
| Лечебные дрожжи..... | 463 |
| Бактериофаги..... | 466 |
| Глава 62 Средства для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона..... | 467 |
| Производные 5-аминосалициловой кислоты..... | 467 |
| Глюкокортикоиды..... | 470 |
| Глава 63 Ректальные средства..... | 472 |
| Комбинированные препараты для ректального применения..... | 474 |
| Глава 64 Ферменты поджелудочной железы..... | 475 |
| Глава 65 Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчных путей..... | 477 |
| Средства, применяемые при портальной гипертензии..... | 477 |
| Аналоги вазопрессина..... | 477 |
| Средства, применяемые при печеночной энцефалопатии..... | 478 |
| Гепатопротекторы..... | 479 |
| Другие гепатопротекторы..... | 481 |

| | |
|---|-----|
| Средства для растворения желчных камней | 482 |
| Желчегонные средства | 483 |
| Комбинированные желчегонные средства | 483 |
| IX Урологические средства | 485 |
| Глава 66 Средства для коррекции функции мочевого пузыря | 485 |
| Холинергические стимуляторы функции мочевого пузыря..... | 486 |
| Холиолитические спазмолитики | 487 |
| Глава 67 Средства для лечения заболеваний простаты | 489 |
| α_1 -Адреноблокаторы..... | 489 |
| Селективные $\alpha_{1A/D}$ - адреноблокаторы | 490 |
| Неселективные α_1 -адреноблокаторы..... | 490 |
| Ингибиторы 5 α -редуктазы | 491 |
| Фитопрепараты | 493 |
| Другие средства для лечения заболеваний предстательной железы..... | 493 |
| Глава 68 Средства для лечения нарушений эрекции | 494 |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа | 494 |
| Простагландин E ₁ | 496 |
| Другие средства для лечения эректильной дисфункции | 497 |
| Глава 69 Уросептики | 499 |
| Хинолоны | 499 |
| Антибиотики | 501 |
| Нитрофураны..... | 501 |
| Оксихинолины | 503 |
| Другие уросептики | 503 |
| X Средства, применяемые в акушерстве и гинекологии | 505 |
| Глава 70 Токолитические средства..... | 505 |
| Селективные β_2 -адреномиметики | 505 |
| Антагонисты окситоциновых рецепторов | 507 |
| Другие токолитические средства..... | 508 |
| Глава 71 Средства для стимуляции деятельности матки..... | 510 |
| Простагландины..... | 512 |
| Антипрогестероновые средства | 514 |
| Глава 72 Контрацептивы | 515 |
| Гормональная контрацепция | 515 |
| Оральные контрацептивы..... | 515 |
| Пластырь контрацептивный | 520 |
| Посткоитальная контрацепция | 520 |
| Контрацепция при помощи имплантата | 521 |
| Контрацепция при помощи инъекции | 523 |
| Гормональное влагалищное кольцо | 524 |
| Внутриматочные средства..... | 524 |
| Барьерная контрацепция | 527 |
| Вагинальные спермициды..... | 528 |
| Глава 73 Вагинальные средства | 529 |
| Противогрибковые вагинальные средства | 529 |
| Антибактериальные вагинальные средства | 531 |
| Антибактериальные/антипротозойные вагинальные средства..... | 531 |
| Комбинированные противoinфекционные вагинальные средства | 532 |
| Противовирусные вагинальные средства | 534 |
| Местные антисептики | 534 |
| Прижигающие средства | 536 |
| Средства, улучшающие обмен веществ..... | 537 |
| XI Гормоны и средства, влияющие на обмен веществ | 538 |
| Глава 74 Половые гормоны и антигормоны | 538 |
| Эстрогены..... | 541 |
| Прогестины | 544 |
| Тиболон..... | 548 |
| Андрогены | 548 |
| Антигормоны..... | 550 |
| Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона | 552 |
| Дофаминергические средства для лечения гиперпролактинемии..... | 554 |
| Глава 75 Средства для стимуляции овуляции и обеспечения фертильности | 556 |
| Фоллитропины | 558 |
| Лютеинизирующий гормон | 559 |
| Менотропины..... | 560 |

| | |
|---|------------|
| Хорионический гонадотропин..... | 560 |
| Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона | 561 |
| Антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона | 562 |
| Глава 76 Анаболические стероиды..... | 563 |
| Глава 77 Адренокортикостероиды | 564 |
| Минералокортикоиды..... | 564 |
| Глюкокортикоиды..... | 565 |
| Глава 78 Гормоны гипофиза..... | 572 |
| Глава 79 Аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста..... | 575 |
| Аналоги соматостатина | 575 |
| Антагонисты рецепторов гормона роста | 576 |
| Глава 80 Средства для лечения сахарного диабета..... | 577 |
| Инсулин | 577 |
| Инсулин для ингаляций..... | 583 |
| Гипогликемизирующие средства для лечения сахарного диабета 2-го типа | 583 |
| Производные сульфонилмочевины | 583 |
| Меглитиниды..... | 587 |
| Бигуаниды | 588 |
| Тиазолидиндионы | 589 |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4..... | 590 |
| Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 | 590 |
| Акарбоза | 591 |
| Аналоги амилина..... | 591 |
| Комбинированные гипогликемизирующие препараты..... | 592 |
| Средства для лечения гипогликемии..... | 593 |
| Глава 81 Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы | 594 |
| Гормоны щитовидной железы..... | 594 |
| Препараты йода | 596 |
| Антитиреоидные средства..... | 596 |
| Глава 82 Средства для коррекции метаболизма костной и хрящевой ткани | 598 |
| Препараты кальция | 598 |
| Препараты витамина D..... | 599 |
| Кальцитонин | 602 |
| Препараты парашитовидной железы | 603 |
| Бифосфонаты..... | 604 |
| Синакальцет | 609 |
| Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов | 610 |
| Стронция ранелат..... | 610 |
| Другие средства для профилактики и лечения остеопороза..... | 611 |
| Средства для коррекции метаболизма хрящевой ткани (хондропротекторы)..... | 611 |
| Другие хондропротекторы..... | 613 |
| Глава 83 Средства для лечения подагры..... | 614 |
| Средства для купирования острого приступа подагры | 614 |
| Средства для профилактического лечения подагры..... | 615 |
| Глава 84 Базисные средства для лечения ревматических заболеваний | 617 |
| Лефлуномид | 618 |
| Аминохинолины | 619 |
| Препараты золота | 619 |
| Биологические средства..... | 620 |
| Антагонисты фактора некроза опухоли | 621 |
| Глава 85 Средства, улучшающие метаболические процессы, антигипоксанты и антиоксиданты..... | 623 |
| Глава 86 Средства для лечения ожирения..... | 626 |
| XII Противοинфекционные средства..... | 628 |
| Глава 87 Антибактериальные средства | 628 |
| Пенициллины..... | 640 |
| Бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин..... | 642 |
| Природные пенициллины продленного действия | 643 |
| Пенициллиназоустойчивые (антистафилококковые) пенициллины | 644 |
| Аминопенициллины (пенициллины широкого спектра) | 645 |
| Антипсевдомонадные пенициллины..... | 646 |
| Защищенные пенициллины: комбинация пенициллина и ингибитора β-лактамазы | 646 |
| Цефалоспорины | 648 |
| Цефалоспорины I поколения..... | 650 |
| Цефалоспорины II поколения..... | 652 |
| Цефалоспорины III поколения..... | 653 |

| | |
|---|------------|
| Цефалоспорины IV поколения | 657 |
| Другие β-лактамы антибиотики..... | 657 |
| Карбапенемы | 657 |
| Монобактамы..... | 659 |
| Аминогликозиды | 659 |
| Линкозамиды | 663 |
| Фторхинолоны..... | 665 |
| Макролиды | 669 |
| Тетрациклины | 673 |
| Глицициклины | 675 |
| Антибактериальные средства для лечения инфекций, вызванных MRSA..... | 676 |
| Гликопептиды | 676 |
| Оксазолидиноны | 677 |
| Стрептограминны | 678 |
| Липопептиды..... | 679 |
| Другие антибактериальные средства..... | 679 |
| Амфениколы..... | 679 |
| Аминоциклитолы..... | 680 |
| Фузидиевая кислота..... | 681 |
| Нитроимидазолы | 681 |
| Сульфаниламиды | 683 |
| Ко-тримоксазол..... | 685 |
| Глава 88 Противотуберкулезные средства..... | 686 |
| Производные гидразиды никотиновой кислоты | 688 |
| Рифамицины (ансамиды)..... | 689 |
| Аминогликозиды..... | 691 |
| Фторхинолоны..... | 692 |
| Другие противотуберкулезные препараты..... | 693 |
| Глава 89 Средства для лечения лепры | 697 |
| Глава 90 Противогрибковые средства | 698 |
| Полиеновые антибиотики | 698 |
| Полиеновые антибиотики для лечения местных микозов..... | 698 |
| Полиеновые антибиотики для лечения системных микозов | 702 |
| Азолы | 704 |
| Азолы для лечения системных микозов | 704 |
| Аллиламины..... | 711 |
| Эхинокандины | 712 |
| Другие противогрибковые средства | 713 |
| Глава 91 Противовирусные средства..... | 715 |
| Средства для лечения гриппа..... | 715 |
| Блокаторы M2-каналов | 715 |
| Ингибиторы вирусной нейраминидазы | 716 |
| Интерфероны..... | 717 |
| Другие средства для лечения гриппа..... | 718 |
| Средства для лечения герпетической инфекции | 719 |
| Аналоги нуклеозидов | 719 |
| Другие средства для лечения герпетической инфекции | 722 |
| Средства для лечения ЦМВ-инфекции | 725 |
| Средства для лечения вирусного гепатита..... | 727 |
| Средства для профилактики и лечения респираторно-синтициальной инфекции | 729 |
| Глава 92 Средства для лечения ВИЧ и оппортунистических инфекций | 731 |
| Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы..... | 735 |
| Ингибиторы протеазы..... | 740 |
| Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы..... | 748 |
| Ингибиторы слияния мембран | 749 |
| Лечение оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции | 749 |
| Глава 93 Антипротозойные средства | 752 |
| Нитроимидазолы..... | 752 |
| Другие антипротозойные средства..... | 754 |
| Средства для лечения малярии | 755 |
| Глава 94 Антигельминтные средства | 763 |
| XIII Средства, влияющие на иммунитет | 767 |
| Глава 95 Средства для активной и пассивной иммунизации | 767 |
| Имуноглобулины | 780 |
| Нормальные человеческие иммуноглобулины | 780 |

| | |
|--|-----|
| Иммуноглобулины для лечения аллергических заболеваний..... | 782 |
| Глава 96 Иммуномодуляторы. Интерлейкины. Интерфероны..... | 783 |
| Иммуномодуляторы бактериального происхождения..... | 783 |
| Препараты эхинацеи..... | 783 |
| Другие иммуномодуляторы растительного происхождения..... | 784 |
| Иммуномодуляторы животного происхождения..... | 785 |
| Эндогенные иммуномодуляторы..... | 785 |
| Синтетические иммуномодуляторы..... | 785 |
| Интерлейкины..... | 787 |
| Интерфероны..... | 789 |
| Интерфероны альфа..... | 789 |
| Интерфероны бета..... | 798 |
| Интерфероны гамма..... | 798 |
| Индукторы интерферона..... | 799 |
| Глава 97 Иммунодепрессанты..... | 801 |
| Антилимфоцитарные иммуноглобулины..... | 808 |
| Антагонисты рецепторов интерлейкина-2..... | 809 |
| XIV Противоопухолевые средства..... | 811 |
| Паллиативное лечение злокачественных новообразований..... | 811 |
| Глава 98 Цитотоксические противоопухолевые средства..... | 812 |
| Алкилирующие средства..... | 834 |
| Производные платины..... | 840 |
| Антиметаболиты..... | 842 |
| Противоопухолевые антибиотики..... | 851 |
| Антимикротубулиновые средства..... | 857 |
| Алкалоиды барвинка..... | 857 |
| Токсоиды..... | 859 |
| Ингибиторы топоизомеразы..... | 861 |
| Ингибиторы протеинкиназ..... | 863 |
| Другие цитотоксические средства..... | 868 |
| Глава 99 Иммунные противоопухолевые средства..... | 874 |
| Моноклональные антитела..... | 875 |
| Глава 100 Гормональное лечение злокачественных новообразований..... | 879 |
| Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона..... | 880 |
| Антиандрогены..... | 881 |
| Антиэстрогены..... | 882 |
| Эстрогены..... | 884 |
| Прогестины..... | 885 |
| Ингибиторы ароматазы..... | 886 |
| Ингибиторы функции коры надпочечников..... | 888 |
| Глава 101 Средства для снижения токсичности противоопухолевых препаратов..... | 889 |
| XV Дерматологические средства..... | 892 |
| Глава 102 Противовоспалительные средства для наружного применения..... | 892 |
| Глюкокортикоиды для наружного применения..... | 892 |
| Нестероидные противовоспалительные средства для наружного применения..... | 894 |
| Глава 103 Наружные средства для лечения инфекций..... | 895 |
| Антибактериальные средства для наружного применения..... | 895 |
| Глава 104 Средства для лечения псориаза..... | 899 |
| Местные средства для лечения псориаза..... | 899 |
| Препараты витамина D..... | 899 |
| Другие местные средства для лечения псориаза..... | 900 |
| Ретиноиды..... | 901 |
| Фотосенсибилизирующие средства..... | 902 |
| Биологические средства..... | 903 |
| Глава 105 Средства для лечения акне..... | 904 |
| Местные средства для лечения акне..... | 904 |
| Ретиноиды..... | 905 |
| Глава 106 Средства для лечения чесотки и педикулеза..... | 907 |
| Глава 107 Прижигающие средства..... | 908 |
| Глава 108 Средства для улучшения регенерации и трофики кожи..... | 909 |
| XVI Офтальмологические средства..... | 911 |
| Глава 109 Противовоспалительные и противоаллергические средства..... | 911 |
| Глюкокортикоиды..... | 911 |
| Нестероидные противовоспалительные средства..... | 913 |

| | |
|---|-----|
| Стабилизаторы тучных клеток..... | 913 |
| Антигистаминные средства..... | 914 |
| Сосудосуживающие средства..... | 915 |
| Комбинированные противовоспалительные и антиаллергические средства..... | 916 |
| Глава 110 Средства для лечения глазных инфекций..... | 916 |
| Антибактериальные средства..... | 916 |
| Противогрибковые средства..... | 920 |
| Противовирусные средства..... | 920 |
| Интерфероны..... | 921 |
| Глава 111 Средства для лечения глаукомы..... | 922 |
| β -Блокаторы..... | 922 |
| Холиномиметики..... | 925 |
| Препараты адреналина..... | 926 |
| Агонисты α_2 -рецепторов..... | 926 |
| Ингибиторы карбоангидразы..... | 927 |
| Аналоги простагландина F _{2α} | 928 |
| Глава 112 Мидриатики..... | 929 |
| М-холинолитики..... | 929 |
| Адреномиметики..... | 930 |
| Глава 113 Местные анестетики..... | 931 |
| Глава 114 Диагностические средства..... | 932 |
| Глава 115 Фибринолитические глазные средства..... | 932 |
| Глава 116 Средства для лечения катаракты..... | 933 |
| Глава 117 Метаболические средства и средства для улучшения регенерации роговицы..... | 934 |
| Глава 118 Искусственные слезы..... | 936 |
| XVII Другие средства..... | 937 |
| Глава 119 Средства для лечения отравлений..... | 937 |
| Глава 120 Общетонизирующие средства и адаптогены..... | 941 |
| Алфавитный указатель..... | 944 |

Предисловие ко второму изданию

Современный практический врач страдает не от недостатка, а от избытка информации. Фирмы-производители обеспечивают его достаточным количеством информации, которая носит, как правило, рекламный характер. Статьи в научных журналах также имеют нередко коммерческий характер. Еще в большей степени это относится к конференциям. И даже «доказательная медицина» приобрела коммерческий характер, так как питается деньгами фармацевтических фирм.

Авторам было приятно, что первое издание книги было доброжелательно встречено практическими врачами и медицинской общественностью. Мы получили множество ценных замечаний, которые помогли улучшить качество второго издания. В то же время авторы постарались сохранить во втором издании ключевые особенности этой книги:

- Наше издание принципиально некоммерческое, напротив, оно стремится отсеять все немедицинские влияния и не подпасть под влияние моды.
- Оно старается упростить подачу материала для врача, которому бывает некогда читать длинные и объемные аннотации. Нередко описания одних и тех же средств, выпускаемых разными фирмами-производителями, различаются между собой, а порой противоречат друг другу. К тому же аннотации нисколько не помогают выбрать препарат, тогда как наше издание делает упор именно на выборе препарата.
- В издании собраны все доступные материалы о препаратах вне зависимости от того, насколько «продвинуты» фирмы, их производящие. В него включены также новые препараты, уже появившиеся на рынках других стран и которые вскоре должны появиться в нашей стране.
- Оно написано врачами, а не фармакологами, и рассчитано на практикующих врачей, озабоченных выбором препаратов для лечения конкретных пациентов. Наша задача — помочь врачу разобраться в обилии медикаментов, которое существует на сегодняшний день.

Наличие заболеваний, требующих длительного (иногда — пожизненного) приема лекарственных средств, заставляет врача тщательно продумывать стратегию лечения. Современная клиническая фармакология опирается на концепцию П. Эрлиха, который в начале XX века предположил, что взаимодействие молекул в организме происходит по принципу «ключ — замок» (1911). Идея, что в основе молекулярной физиологии и молекулярной фармакологии должны лежать высокоспецифические взаимодействия, стала впоследствии доминирующей. Возникла надежда, что возможно создание «волшебной лекарственной пули», которая поражала бы одни мишени и не затрагивала другие. Более того, высокая специфичность взаимодействия рецепторов со своими лигандами (гормонами, нейротрансмиттерами) доказана.

Однако на практике информация о развивающихся побочных эффектах самых современных селективных лекарственных средств продолжает накапливаться. Предложенная А. М. Уголевым теория функциональных блоков (1982–1985) позволяет объяснить указанный парадокс: молекулярная специфичность препаратов не подвергается сомнению, однако органная и клеточная специфичность остается практически недостижимой. Только роль и содержание различных функциональных блоков и рецепторов в разных системах и органах определяет относительную избирательность препаратов. Остается надеяться, что при умелом подборе дозировок лекарственных препаратов достигим высокоизбирательный эффект.

Думается, прошло время иллюзий по поводу безвредности и абсолютной избирательности лекарственных средств. Поразительные успехи фармакологии оттеняются ценой, которую приходится платить за них. Назначение препаратов не должно быть «слепым». Каждый врач должен отдавать себе отчет, зачем он назначает каждое лекарственное средство.

В помощь ему написана эта книга.



Обезболивание

| | |
|--|----|
| 1. Наркотические анальгетики _____ | 3 |
| 2. Центральные анальгетики _____ | 12 |
| 3. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства _____ | 13 |
| 4. Спазмолитики _____ | 33 |
| 5. Антимигренозные анальгетики _____ | 36 |

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связываемое с действительным или возможным повреждением тканей. Обезболивающие средства более эффективны в предупреждении боли, чем в ее купировании. Ненаркотические анальгетики чаще применяют при костно-мышечно-суставных болях, наркотические — при висцеральной боли средней и тяжелой степени. В механизме действия ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и многих других ненаркотических анальгетиков большое значение имеет противовоспалительное действие. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) часто назначают больным с хроническим болевым синдромом воспалительного генеза. Спазмолитические средства эффективны при спастическом характере боли; для лечения мигрени применяют специальные антимигренозные анальгетики.

Подходы к лечению острой и хронической боли различаются.

Острая боль

- При незначительной боли применяют ненаркотические анальгетики.
- При болевом синдроме умеренной выраженности назначают комбинацию несильного опиоида (**кодеина**) и ненаркотического анальгетика (комбинированные препараты с кодеином смотри таблицу 1–3 на стр. 6–7) или центральный анальгетик **трамадол**.
- При сильном болевом синдроме рекомендуют назначить комбинацию сильнодействующего наркотического анальгетика и ненаркотического средства (особенно при наличии постоянно присутствующего фактора, например, подагры или метастаза в костную ткань).
- При непереносимых болях (обычно в онкологической практике) необходимо сочетать наркотический анальгетик с введением психотропных средств (см. ниже, а также стр. 811–812).

Хроническая боль

Хроническая боль может иметь ноцицептивную, нейропатическую и другую природу. Лечение хронической боли длительное, дозу лекарственных препаратов подбирают индивидуально. При ноцицептивном характере боли целесообразно назначение ненаркотических анальгетиков, возможно, в сочетании с несильным опиатом (кодеином) или трамадолом, транквилизаторами и/или антидепрессантами, и местное лечение. Для паллиативного лечения злокачественных новообразований не рекомендуют использовать в качестве обезболивающих средств комбинированные средства, которые содержат субтерапевтические дозы кодеина (менее 30 мг). При неэффективности проводимого лечения назначают сильнодействующий наркотический анальгетик. Преимущественный

путь введения — внутрь. Длительный контролируемый больным прием дает лучшие результаты, чем периодические инъекции (следует назначать обезболивающие средства «по часам, а не по требованию»). Рекомендации по ступенчатому назначению обезболивающих средств представлены в таблице I–1.

В настоящее время в клиническую практику поступили трансдермальные терапевтические системы (ТТС) — лечебные пластыри, содержащие наркотические анальгетики. Для паллиативного лечения выраженного болевого синдрома применяют регионарное введение местных анестетиков, а также **морфина** и **клонидина** (клофелина) (см. стр. 177–179). Определенные перспективы связывают с применением небольших доз **кетамина** (см. стр. 163–164).

При нейропатических болях (постгерпетических, фантомных, периферической нейропатии при диабете и ревматоидном артрите) эффективны некоторые противосудорожные средства (**карбамазепин**, см. стр. 92; **габапентин**, стр. 103; **ламотриджин**, стр. 94; **фенитоин**, стр. 95) или **трициклические антидепрессанты** (см. стр. 59); возможно использование **трамадола**. При спастических болях, вызванных поражением позвоночника, рекомендуют применять антиспастические средства (**баклофен**, **tizанидин**; см. стр. 143–145).

В остром периоде *невралгии тройничного нерва* применяют **карбамазепин**, а также **габапентин**, **ламотриджин** или **фенитоин**.

Постгерпетическая невралгия развивается после инфекционного заболевания, вызываемого *Herpes zoster* (опоясывающего герпеса), чаще у пожилых. Обычно для обезболивания назначают **амитриптилин** или **габапентин**. Может быть эффективен **клонидин** (клофелин; см. стр. 292).

При *диабетической нейропатии* с болевым синдромом умеренной и средней степени принимают **парацетамол** и некоторые **НПВС** (например, **ибупрофен**). Лучше поддается лечению болевой синдром при сахарном диабете 1-го типа (инсулинзависимом). При выраженном болевом

Таблица I–1. **Ступенчатая схема назначения обезболивающих средств**

Ступень I — ненаркотический анальгетик в зависимости от вида боли до достижения максимальной дозы.

При недостаточной эффективности ▶

Ступень II — дополнительно назначают слабодействующие опиоиды (кодеин, дигидрокодеин, трамадол).

При недостаточной эффективности ▶

Ступень III — замена слабодействующего опиоида сильнодействующим.

При недостаточной эффективности или развитии побочных действий, не поддающихся коррекции ▶

Ступень IV — изменение пути введения лекарственного средства: внутривенно, эпидурально, интратекально или интравентрикулярно.

Ко-анальгетики назначают на любой ступени (ко-анальгетики — средства, которые могут не обладать собственной анальгетической активностью, но облегчают течение болевого синдрома и потенцируют действие анальгетиков; к ним причисляют клонидин (клофелин), антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные и некоторые другие средства).

синдроме назначают **трициклические антидепрессанты**, а также **дулоксетин**, **габапентин** и **трамадол**. Могут быть эффективны **карбамазепин** или **фенитоин**, но побочные действия ограничивают их применение.

Дисменорея (альгоменорея, альгодисменорея) проявляется болезненными менструациями и не связана с органической патологией. Определенную роль в ее развитии играет повышенное содержание простагландинов F_2 и $F_{2\alpha}$. Основными средствами для лечения первичной дисменореи (обычно появляется в подростковом возрасте с началом овуляции) являются **прогестины** (см. стр. 544), **гормональные контрацептивы** (см. стр. 515), ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (**аспирин**, **парацетамол**, **метамизол**, см. стр. 24, 14, 17; другие препараты, см. таблицу на стр. 21), а также спазмолитики (**гиосцина бутилбромид**, см. стр. 34, **дротаверин**, стр. 35).

Глава 1

Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики (опиоиды) оказывают центральное обратимое дозозависимое и избирательное болеутоляющее действие.

Внимание! Наркотические анальгетики способны вызывать лекарственную зависимость!

По степени сродства к опиатным рецепторам наркотические анальгетики классифицируются на (1) агонисты и (2) смешанные агонисты-антагонисты и частичные агонисты.

Морфиноподобные **наркотические агонисты** обладают сродством к «мю»-рецепторам. (см. таблицу 1–1). Выделяют натуральные алкалоиды опия (морфин и кодеин), полусинтетический аналог натуральных алкалоидов дигидрокодеин, а также синтетические опиоиды тримеперидин (промедол), проксидол и фентанил. Еще один синтетический опиоид **пиритрамид** (дипидолор) в настоящее время применяют редко. Период полувыведения препарата мало говорит о длительности обезболивающего эффекта, который в большей степени зависит от сродства к рецепторам. Кроме того, уровень седации может не соответствовать анальгезии.

Смешанные **агонисты-антагонисты и частичные агонисты** опиатных рецепторов (**пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин**) облада-

Таблица 1–1. **Классификация опиатных рецепторов** (Т.Е. Peck, S.A. Hill and M. Williams, 2008)

| Рецепторы | Эффекты стимуляции рецепторов |
|--------------|---|
| μ («мю») | Анальгезия, миоз, эйфория, угнетение дыхания, брадикардия, подавление перистальтики |
| κ («каппа») | Анальгезия, седация, миоз |
| δ («дельта») | Анальгезия, угнетение дыхания |

Неклассифицируемые рецепторы (NOP)*

Свое название рецепторы получили по основному лиганду («мю» – морфин, «каппа» – кетциклозоцин) или по месту их обнаружения («дельта» – *vas deferens*). В настоящее время считают, что «сигма» рецепторов не существует.

* Известны как ноцицептин/орфанин FQ пептидные рецепторы (NOPQ). Их стимуляция вызывает эффекты, сходные с эффектами стимуляции «мю»-рецепторов. Антагонизм к этим рецепторам вызывает продолжительную анальгезию и предотвращает развитие толерантности к морфину, что может быть использовано в будущем.

ют сродством к одним рецепторам («каппа», «дельта») и антагонизмом в отношении других («мю»).

Показания

- Выраженный болевой синдром (инфаркт миокарда, послеоперационное обезболивание, онкологическая практика и другие ситуации).
- Премедикация (см. стр. 150) и анальгетический компонент анестезии (стр. 160).
- Отек легких — **морфин**.

Предупреждение

- Возможно развитие психической и физической зависимости.
- Для многих эффектов опиоидов (анальгезии, угнетения дыхания, эйфории, седации, тошноты и рвоты) характерно развитие толерантности (когда для получения того же фармакологического эффекта требуется вводить все большие дозы препарата). Чаще всего она развивается при быстром повышении дозы или введении высоких доз через короткие промежутки времени. Она развивается обычно через 2–3 недели постоянного применения и обратима после 2-х недельного перерыва.
- Амбулаторные пациенты должны избегать деятельности, требующей повышенного внимания.
- Употребление алкоголя и психотропных препаратов может усилить угнетение ЦНС.
- Применение у пациентов с черепно-мозговой травмой или болями в животе может помешать правильной постановке диагноза.
- Применение при шоке и артериальной гипотензии может усугубить состояние пациента.
- Передозировка может привести к угнетению дыхания, коме, сосудистому коллапсу и остановке сердца. При внутривенном применении необходимо иметь под рукой средства для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Особенно тщательное наблюдение требуется за пациентами в послеоперационном периоде. Считают, что пока болевой синдром не купирован, опасность угнетения дыхания отсутствует.

Антидоты

Смотри стр. 10.

Наркотические агонисты

Группа наркотических агонистов включает натуральные алкалоиды опия, их полусинтетические аналоги и синтетические опиоиды. С целью обезболивания применяют не все опиоиды; некоторые из них используют в качестве противокашлевых и антидиарейных средств.

Наркотические анальгетики не обладают местноанестезирующим действием, однако эффективны при введении в спинальное или эпидуральное пространство. Влияние морфина и его аналогов на

периферические органы (например, кишечник) обусловлено наличием в них опиатных рецепторов.

Показания

См. выше.

Противопоказания

Общее истощение, дыхательная недостаточность (если она не вызвана болью), гиперчувствительность, черепно-мозговая гипертензия, тяжелое поражение печени.

Дигидрокодеин, фентанил и просидол — соблюдают осторожность при применении у больных бронхиальной астмой.

Противопоказания к эпидуральному и интратекальному введению — см. общие противопоказания к проведению эпидуральной или спинальной анестезии (инфекция в месте пункции, геморрагический диатез, проведение антикоагулянтной терапии и другие; подробнее см. стр. 172).

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Дигидрокодеин, морфин, омнопон и фентанил не применяют для обезболивания родов, во время беременности и в период лактации.

Морфин и кодеин не применяют у детей младше 2 лет, дигидрокодеин — у детей младше 12 лет.

Просидол — не применяют во время беременности. Безопасность применения в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Тошнота, рвота, запор, угнетение дыхания, повышение внутричерепного давления, миоз, задержка мочи, выраженная эйфория, дисфория, галлюцинации, лекарственная зависимость, кожная сыпь и зуд.

Кроме того, **морфин** может вызвать брадикардию и артериальную гипотензию. Он повышает тонус сфинктеров ЖКТ, ослабляет перистальтику, вызывает спазм сфинктера Одди и сфинктеров мочевого пузыря. Для уменьшения холинергических эффектов морфин комбинируют с атропином или другим М-холинолитиком. **Омнопон** (смесь более 20 алкалоидов опия) иногда лучше переносится, чем морфин (за счет некоторых компонентов препарата, в частности, папаверина).

Промедол в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание и центр блуждающего нерва и реже вызывает тошноту и рвоту.

Просидол обладает токолитическим действием (расслабляет миометрий).

При введении **фентанила** может отмечаться двигательное возбуждение, ригидность мышц грудной клетки и конечностей, бронхоспазм, артериальная гипотензия, синусовая брадикардия, которая устраняется атропином.

Взаимодействие с другими препаратами

Прием *алкоголя* и других веществ, угнетающих ЦНС, усиливает действие наркотических агонистов.

Систематический прием *барбитуратов* ведет к снижению анальгетического эффекта опиоидов. Длительное совместное использование барбитуратов и опиоидов стимулирует развитие перекрестной толерантности.

■ Морфин

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)

Многие производители 1 % р-р морфина гидрохлорида для инъекций: ампула 1 мл

Морфин-Никомед (Morphin-Nycomed)

Nycomed 0,5 % р-р морфина гидрохлорида для инъекций: ампула 2 мл

М-Эслон (M-Eslon)

Grunenthal Капсулы ретард морфина сульфата 10 мг (соотв. 7,5 мг морфина), 30 мг (22,6), 60 мг (45,1), 100 мг (75,7)

МСТ Континус (MST Continus)

Mundipharma Таблетки ретард морфина сульфата 10, 30, 60, 100 и 200 мг
Капсулы ретард 30, 60, 120 и 200 мг
Гранулы для сусп. внутрь 20, 30, 60, 100 и 200 мг
Суппозитории 30, 60, 100 и 200 мг

Скенап (Skenan)

UPSA Капсулы ретард морфина сульфата 10, 30, 60 и 100 мг

До сих пор морфин остается эталоном наркотических анальгетиков. Оказывает центральное симпатолитическое действие и вызывает вазодилатацию; у пациентов с высоким тонусом симпатической нервной системы (при недостаточности кровообращения, тяжелой травме) возможно развитие артериальной гипотензии.

Влияние на гемодинамику (снижение периферического сосудистого сопротивления) и анальгетическая активность делают его полезным при отеке легких, застойной сердечной недостаточности и остром инфаркте миокарда.

Применяют соли морфина — сульфат и гидрохлорид.

Дозировка и применение

Внутрь ►

Начальная разовая доза составляет 10–20 мг, поддерживающую дозу подбирают индивидуально. Эффективность при приеме внутрь в 6 раз меньше, чем при парентеральном введении (доза 60 мг внутрь эквивалентна 10 мг парентерально). Эффект наступает через 20–30 мин и длится в течение 4–5 ч.

МСТ Континус: при использовании таблеток, суппензии и ректальных свечей анальгезия наступает через 2–4 ч и длится в течение 12 ч; при применении капсул продолжительность анестезии составляет 24 ч.

М-Эслон и Скенан: назначают по 1 капсуле через каждые 12 ч (дозу подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности болевого синдрома).

Парентерально ▶

Вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно. Обезболивающий эффект после подкожного и внутримышечного введения развивается через 5–15 мин и длится в течение 4–5 ч.

При острой боли назначают взрослым подкожно и внутримышечно по 10 мг через каждые 4 ч (15 мг пациентам с развитой мускулатурой). У детей 2–5 лет разовая доза составляет 2,5–5 мг, 6–12 лет — 5–10 мг.

Доза для внутривенного введения составляет $1/2$ – $1/4$ от внутримышечной дозы. При назначении инкурабельным больным с выраженным болевым синдромом ограничивать дозу нет необходимости.

Для премедикации назначают взрослым 10 мг за 60–90 мин до введения в анестезию, детям старше 2 лет — 150 мкг/кг.

Для послеоперационного обезболивания назначают внутримышечно или подкожно по 10 мг (15 мг пациентам с развитой мускулатурой) через каждые 2–4 ч. У детей 2–5 лет разовая доза составляет 2,5–5 мг, 6–12 лет — 5–10 мг.

При остром инфаркте миокарда вводят внутривенно 10 мг со скоростью 2 мг/мин, затем при необходимости повторяют введение в дозе 5–10 мг. У пожилых дозу уменьшают наполовину.

При остром отеке легких вводят внутривенно по 2–5 мг каждые 10–30 мин.

При хроническом болевом синдроме и невозможности принимать морфин внутрь вводят препарат внутримышечно или подкожно по 5–20 мг через каждые 4 ч.

Регионарная анестезия ▶

См. стр. 177.

■ Омнопон (папаверетум)

Омнопон (Omnoponum)

| | |
|-----------------------------------|--|
| <i>Московский эндокринный з-д</i> | 1 % и 2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл: |
| | • морфина гидрохлорид, 6,7 или 13,4 мг |
| | • кодеин, 0,72 или 1,44 мг |
| | • наркотин, 2,7 или 5,4 мг |
| | • папаверина гидрохлорид, 0,36 или 0,72 мг |
| | • тебаин, 50 или 100 мкг |

Дозировка и применение

Парентерально ▶

См. Морфин.

■ Тримеперидин (промедол)

Промедол (Promedolum)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 25 мг 1 и 2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|-----------------------------|--|

Обладает умеренным спазмолитическим действием (кроме миометрия); для усиления этого эффекта промедол комбинируют со спазмолитиками.

Широко применяют в акушерстве для обезболивания родов (в обычных дозах не оказывает неблагоприятного действия на мать и плод).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

У взрослых разовая доза составляет 25–50 мг, у детей — 3–10 мг.

Парентерально ▶

Вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно взрослым по 10–20 мг. Максимальная разовая доза 40 мг, суточная — 160 мг. Эффект развивается через 10–20 мин после введения и длится в течение 3–4 ч.

У детей младше 2 лет разовая доза составляет 0,05–0,25 мг/кг, старше 2 лет — 0,1–0,5 мг/кг.

Описана методика послеоперационного обезболивания у новорожденных (находящихся на ИВЛ): промедол вводят струйно в дозе 0,5 мг/кг, затем налаживают медленную инфузию со скоростью 0,1 мг/кг/ч, при необходимости болюсное введение повторяют.

■ Просидол

Просидол (Prosidolum)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 10 и 20 мг 1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|-----------------------------|--|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При острой боли закладывают таблетку между верхней губой и десной или под язык 10–20 мг; суточная доза составляет 50–250 мг.

Парентерально ▶

Вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно по 5–10 мг. Максимальная суточная доза составляет 250 мг. Эффект развивается через 15–30 мин после внутримышечного введения и длится до 4 ч.

■ Фентанил

Актик (Actiq)

| | |
|---------------|--|
| <i>Abbott</i> | Таблетки с оромукозным аппликатором 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,2 и 1,6 мг |
|---------------|--|

Дюрогезик (Durogesic)

| | |
|----------------------|---|
| <i>Janssen-Cilag</i> | Пластырь ТТС 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч и 100 мкг/ч |
|----------------------|---|

Фентанил (Fentanyl)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | 0,005 % р-р для инъекций: ампула 2 и 10 мл |
|-----------------------------|--|

Обладает мощным и коротким обезболивающим действием. Применение в качестве компонента общей анестезии см. стр. 161, для регионарной анестезии — стр. 178.

Дозировка и применение

Внутрь (Актик) ▶

Закладывают таблетку между щекой и нижней десной и держат ее, не разжевывая, в течение 15 мин. Начальная доза составляет 0,2 мг, при необходимости прием можно повторить через 15 мин после окончания рассасывания предыдущей таблетки (через 30 мин после ее приема). Дозу увеличивают в соответствии с клиническим эффектом через каждые 1–2 дня. После установления дозировки не следует превышать дозу 2 приема на один эпизод боли и 4 дозы в сутки.

Парентерально ▶

При внутривенном введении эффект наступает через 5–7 мин и длится в течение 20–60 мин, при внутримышечном — через 7–15 мин и длится в течение 1–2 ч.

При острой боли (например, при инфаркте миокарда) вводят внутривенно по 100–200 мкг при необходимости через каждые 20–40 мин. Можно комбинировать фентанил с **дроперидолом** (методика нейролептаналгезии)

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) ▶

Пластырь обеспечивает высвобождение фентанила с постоянной скоростью 25, 50, 75 и 100 мкг/ч на протяжении 72 ч. При повторном применении возможно развитие привыкания (скорость развития зависит от индивидуальных особенностей организма). Для аппликации лучше выбирать разные участки с отсутствием патологических изменений и наименьшим волосяным покровом. При отсутствии эффекта дозу повышают обычно на 25 мкг/ч через каждые 3 дня.

Подбор дозы ТТС с фентанилом после применения морфина см. таблицу 1–2.

Таблица 1–2. Подбор дозы ТТС с фентанилом после применения морфина (*Drug: Facts and Comparisons, 2000*)

| Морфин внутрь, мг/сутки | Морфин парентерально, мг/сутки | Фентанил ТТС, мкг/ч |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 45–134 | 18–22 | 25 |
| 135–224 | 23–37 | 50 |
| 225–314 | 38–52 | 75 |
| 315–404 | 53–67 | 100 |
| 405–494 | 68–82 | 125 |
| 495–584 | 83–97 | 150 |
| 585–674 | 98–112 | 175 |
| 675–764 | 113–127 | 200 |
| 765–854 | 128–142 | 225 |
| 855–944 | 143–157 | 250 |
| 945–1054 | 158–172 | 275 |
| 1055–1124 | 173–187 | 300 |

Некоторым пациентам требуется менять пластырь каждые 48 ч. При превышении дозы 300 мкг/ч следует перейти на другие методы обезболивания, при этом в ближайшие 12–18 ч применяют $1/2$ дозы нового опиоида.

В случае развития угнетения дыхания при аппликации ТТС необходимо его немедленное удаление.

■ Пиритрамид

Дипидолор (Dipidolor)

Janssen-Cilag 0,75 % р-р для инъекций: ампула 2 мл (15 мг)

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Подкожно и внутримышечно вводят по 7,5–15 мг, при необходимости через каждые 6–8 ч. У детей разовая доза составляет 0,05–0,2 мг/кг. Эффект после введения развивается через 15–20 мин и длится в течение 4–6 ч.

Внутривенно вводят медленно, взрослым — 15 мг, детям — 0,05–0,1 мг/кг. Эффект развивается через 1–2 мин.

■ Кодеин

Кодеин (метилморфин) — наркотический агонист с умеренной анальгетической активностью. Он в большей степени, чем морфин, обладает противокашлевым действием и в меньшей степени угнетает дыхание и деятельность ЖКТ.

Кодеина фосфат содержит 80 % кодеина; его допустимо применять у детей старше 6 месяцев (кодеин — у детей старше 2 лет).

Для обезболивания назначают комбинированные препараты кодеина с ненаркотическими анальгетиками (см. таблицу 1–3). Комбинированные препараты, содержащие кодеин, фенобарбитал и кофеин, применяют для лечения мигрени. Не рекомендуют использовать для паллиативного лечения злокачественных новообразований комбинированные средства, которые содержат субтерапевтические дозы кодеина (менее 30 мг). Использование кодеина в качестве противокашлевого средства см. стр. 412, для лечения диареи — см. стр. 455.

Таблица 1–3. Комбинированные препараты, содержащие кодеин

| Торговое название, производитель | Форма выпуска, состав |
|---|---|
| Каффетин (Caffetin) <i>Alkaloid</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 8 мг Парацетамол, 250 мг Пропифеназон, 210 мг Кофеин, 50 мг |

| Торговое название, производитель | Форма выпуска, состав |
|---|---|
| Но-шпалгин (No-spalgin) <i>Chinoin</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 8 мг Парацетамол, 500 мг Дротаверин, 40 мг |
| Нурофен плюс (Nurofen plus) <i>Boots</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 12,8 мг Ибупрофен, 200 мг |
| Паракодамол (Paracodamol) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 10 мг Парацетамол, 400 мг |
| Пенталгин (Pentalgin) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 10 мг Метамизол натрия, 300 мг Парацетамол, 300 мг Фенобарбитал, 10 мг Кофеин, 50 мг N – таблетки: Кодеина фосфат, 10 мг Метамизол натрия, 300 мг Напроксен, 100 мг Фенобарбитал, 10 мг Кофеин, 50 мг |
| Пливалгин (Plivalgin) <i>Pliva</i> | Таблетки: Кодеин, 10 мг Парацетамол, 210 мг Пропифеназон, 210 мг Кофеин, 50 мг Фенобарбитал, 25 мг |
| Проходол форте (Prohodol forte) <i>ICN</i> | Таблетки: Кодеин, 8 мг Парацетамол, 500 мг Кофеин, 30 мг |
| Седалгин-Нео (Sedalgin-Neo) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки: Кодеина фосфат, 10 мг Метамизол натрия, 150 мг Парацетамол, 300 мг Фенобарбитал, 15 мг Кофеин, 50 мг |
| Солпадеин (Solpadeine) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Кодеин, 8 мг Парацетамол, 500 мг Кофеин, 30 мг |
| Спазмoverалгин (Spasmoveralgin) <i>Slovakofarma</i> | Таблетки: Кодеин, 15 мг Пропифеназон, 150 мг Фенобарбитал, 20 мг Папаверин, 20 мг Эфедрин, 5 мг Атропин, 0,5 мг |

Описано снижение анальгетической активности кодеина при одновременном назначении *хинидина* (как следствие нарушения метаболизма кодеина и превращения его в морфин).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 таблетке 3–4 раза в день (максимально до 8 таблеток); спазмoverалгин принимают по 1 таблетке 1–3 раза в день.

Максимальная доза в качестве обезболивающего средства (в расчете на кодеин) составляет для взрослых: разовая — 50 мг, суточная — 200 мг; для детей — 0,5 мг/кг 4–6 раз в день.

■ Дигидрокодеин

ДГК Континус (DGC Continus)

Bard Таблетки ретард 60, 90 и 120 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 60–120 мг 2 раза в день. Обезболивающий эффект развивается через 2–4 ч и длится в течение 12 ч.

Наркотические агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Наркотические агонисты-антагонисты конкурируют с другими веществами за «мю»-рецепторы. Первым представителем этой группы был **налорфин**. Он был внедрен в клиническую практику в качестве антагониста морфина, но вскоре была обнаружена его собственная анальгетическая активность. Вызываемые им психомиметические эффекты привели к ограничению его применения. **Пентазоцин** также вызывает психомиметические эффекты, и в настоящее время его также практически не применяют. Из доступных средств используют два типа агонистов-антагонистов:

- антагонисты «мю»-рецепторов и агонисты других опиатных рецепторов (**буторфанол**, **налбуфин**, **пентазоцин**);
- частичные агонисты, обладающие неполным сродством к «мю»-рецепторам (**бупренорфин**).

Агонисты-антагонисты в меньшей степени способны вызывать физическую зависимость, чем чистые агонисты наркотических рецепторов. Вследствие своей антагонистической активности средства этой группы могут вызвать «синдром отмены» у пациентов с наркотической зависимостью, включая прекращение анальгезии, вызванной чистыми агонистами опиатных рецепторов.

Показания

- Выраженный или умеренный болевой синдром.
- Премедикация и компонент общей анестезии.
- Обезболивание родов — **буторфанол**.
- Лечение опиоидной зависимости — **бупренорфин**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение дыхания, коматозное состояние, черепно-мозговая гипертензия, эпилепсия, почечно-печеночная недостаточность. Не применяют при наличии у пациента зависимости к опиатам.

Буторфанол осторожно назначают в остром периоде инфаркта миокарда, так как он повышает давление в легочной артерии, периферическое сосудистое сопротивление и конечное диастолическое давление в левом желудочке. Его осторожно назначают также при бронхиальной астме.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Буторфанол — не назначают во время беременности (за исключением обезболивания родов) и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена. При использовании буторфанола для обезболивания родов описано развитие депрессии дыхания у новорожденного при введении его не более 2 ч до родов, при повторных введениях препарата или сочетании его с другими анальгетиками или седативными средствами.

Налбуфин — безопасность применения во время беременности не установлена (описан «синдром отмены» у новорожденных при длительном назначении женщинам во время беременности). Опыт применения у пациентов младше 18 лет недостаточен.

Бупренорфин — безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 6 месяцев не установлена.

Побочные действия

«Синдром отмены», сонливость, головокружение, угнетение дыхания, сухость во рту, тошнота, рвота, запор, атония мочевого пузыря, нестабильность артериального давления, аллергические реакции.

Налбуфин может вызвать нервозность, депрессию и дисфорию, а также спазм сфинктера Одди.

Бупренорфин — при использовании пластыря (ТТС) возможно местное раздражение и развитие отсроченной воспалительной реакции (в последнем случае необходима отмена препарата). При лечении опиоидной зависимости тяжелой степени возможно развитие «синдрома отмены».

Взаимодействие с другими препаратами

Барбитураты повышают риск развития угнетения дыхания.

При одновременном применении терапевтических доз **бупренорфина** и *диазелама* описано развитие остановки дыхания и сердечно-сосудистого коллапса.

■ Буторфанол

Бефорал (Beforal)

Lechiva 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Буторфанол (Butorphanol)

Многие производители 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Морадол (Moradol)

ICN 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Стадол (Stadol)

Bristol-Myers Squibb 0,2 % р-р для инъекций: ампула и флакон 1 мл
NS — назальный спрей
 1 мг/доза: флакон 2,5 мл

Сильный анальгетик, обладает частичной антагонистической активностью в отношении «мю»-рецепторов и возбуждает «каппа» рецепторы. При его применении отмечена выраженная седация и «потолочный эффект»* в отношении угнетения дыхания.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Обезболивающий эффект развивается через несколько минут после внутривенного введения, через 10–15 мин — после внутримышечного, достигает максимума через 30–60 мин и длится в течение 3–4 ч.

При острой боли разовая доза составляет 1–2 мг внутривенно или 1–4 мг внутримышечно у взрослых, вводят ее через каждые 3–4 ч. Максимальная разовая доза — 4 мг, суточная — 24 мг. У пожилых используют половинную дозу.

При остром инфаркте миокарда вводят внутривенно медленно 1–2 мг, повторяют введение при необходимости через 30 мин.

В качестве премедикации к анестезии вводят внутримышечно 2 мг за 60–90 мин до операции.

При применении в составе сбалансированной анестезии вводят болюсно внутривенно 2 мг до введения в анестезию и по 0,5–1 мг внутривенно для углубления анестезии (до 0,06 мг/кг). Общая доза обычно составляет 4–12,5 мг.

Для послеоперационного обезболивания (в палате пробуждения) назначают внутривенно 0,25–0,5 мг/кг, при необходимости через 30 мин введение повторяют.

Для обезболивания родов вводят 1–2 мг внутримышечно или внутривенно, при необходимости через 4 ч введение повторяют.

Интраназально ▶

Начальная доза — 1 мг (одна ингаляция) в один носовой ход. Действие начинается через 15 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается в течение 4–5 ч. При недостаточной эффективности через

*«Потолочный эффект» — когда увеличение дозы не приводит к дальнейшему усилению эффекта.

60–90 мин ингаляцию повторяют. Поддерживающая доза составляет 2 мг (по одной ингаляции в каждый носовой ход) через 3–4 ч.

Для обезболивания родов применяют по 1 ингаляции в каждый носовой ход (разовая доза составляет 2 мг).

■ Налбуфин

Нубаин (Nubain)

Bristol-Myers Squibb 1 и 2 % р-р для инъекций:
ампула 1 мл

Сильный анальгетик, по силе действия подобен морфину. Является агонистом «каппа»-рецепторов и частичным антагонистом «мю»-рецепторов. Вызывает выраженную седацию и «потолочный эффект» в отношении угнетения дыхания. Оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на гемодинамику, чем другие представители этой группы.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Аналгезия развивается при внутривенном введении через несколько минут, при внутримышечном — через 10–15 мин. Продолжительность действия составляет 3–6 ч.

При острой боли разовая доза для взрослых варьирует от 100 до 1000 мкг/кг (обычная разовая доза для пациента с весом 70 кг составляет 10 мг), для детей — 300 мкг/кг. Введение повторных доз зависит от клинической ситуации. Рекомендуемая длительность лечения — 3 дня.

В качестве премедикации назначают внутримышечно, подкожно или внутривенно 0,1–0,2 мг/кг, при введении в анестезию — внутривенно 0,3–1 мг/кг в течение 10–15 мин, для поддержания анестезии — внутривенно по 0,25–0,5 мг/кг с интервалами 30 мин.

■ Бупренорфин

Бупранал (Bupranal)

Многие производители Р-р для инъекций 0,3 мг/ампула 1 мл

Бупренорфин (Buprenorphine)

Многие производители Р-р для инъекций 0,3 мг/ампула 1 мл

Нопан (Noran)

CTS Таблетки сублингвальные: 0,2 мг

Субутекс (Subutex)

Schering Таблетки сублингвальные: 0,4, 2 и 8 мг

Темгезик (Temgesic)

Schering Таблетки сублингвальные: 0,2 и 0,4 мг
Р-р для инъекций 0,3 мг/ампула 1 мл

Тидигезик (Tidigesic)

Tamilanadu Таблетки сублингвальные: 0,2 мг
Р-р для инъекций 0,3 мг/ампула 1 мл

Транстек (Transtec)

Grunenthal Пластырь ТТС 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч и 70 мкг/ч

Эднок (Addnok) Таблетки сублингвальные 0,2 мг
Rusan

Полусинтетический анальгетик, возбуждает «каппа»-опиатные рецепторы, является частичным агонистом «мю»-рецепторов; в высокой дозе блокирует их. В меньшей степени способен вызывать зависимость.

При парентеральном введении в дозе 0,3 мг бупренорфин угнетает дыхание подобно 10 мг морфина. Эффект бупренорфина не полностью обратим антагонистами опиатных рецепторов.

Субутекс применяют для лечения физической зависимости от опиоидов в качестве заместительной терапии (см. стр. 140).

Дозировка и применение

Под язык ▶

При острой боли назначают взрослым по 0,2–0,4 мг через каждые 6–8 ч. При необходимости дозу повышают на 0,2–0,4 мг через каждые 6–8 ч.

Для премедикации назначают взрослым 0,4 мг, у детей старше 6 месяцев доза в зависимости от массы тела составляет:

16,0–25,0 кг — 100 мкг;
25,0–37,5 кг — 100–200 мкг;
37,5–50,0 кг — 200–300 мкг.

Парентерально ▶

При острой боли вводят внутривенно, внутримышечно и подкожно взрослым по 0,3–0,6 мг через каждые 6–8 ч. При необходимости введение можно повторить через 30–60 мин.

Для премедикации назначают взрослым 0,3 мг внутримышечно, в качестве компонента общей анестезии — 0,3–0,45 мг внутривенно медленно.

Для послеоперационного обезболивания (в палате пробуждения) вводят внутривенно взрослым по 0,3–0,45 мг, детям старше 6 месяцев — 3–6 мкг/кг через каждые 6–8 ч (максимально 9 мкг/кг).

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) ▶

Применяют у пациентов старше 18 лет.

Пластырь обеспечивает высвобождение бупренорфина с постоянной скоростью 35, 52,5 и 70 мкг/ч на протяжении 72 ч. Места аппликации меняют (избегают использовать один и тот же участок в течение, по меньшей мере, 6 суток), лучше выбирать кожу с отсутствием патологических изменений и наименьшим волосяным покровом. Аналгезию не считают адекватной в первые 24 ч применения; допустимо одновременно использовать 2 ТТС с одинаковой или различной дозировкой. При развитии острой боли дополнительно принимают под язык таблетку 0,2–0,4 мг.

При развитии побочных эффектов требуется наблюдение за пациентом еще в течение 30 ч.

Субутекс (для лечения опиоидной зависимости) ▶

Используют у пациентов старше 16 лет с физической зависимостью к опиоидам. Начальная доза

составляет 0,8–4 мг под язык, дальнейшую дозу подбирают индивидуально. Максимальная суточная доза — 32 мг. Дозу опиоидов уменьшают постепенно, после чего постепенно отменяют бупренорфин.

Антагонисты опиатных рецепторов

Антагонисты опиатных рецепторов применяют как для лечения острой передозировки опиатов (в токсикологии и анестезиологии), так и для лечения наркотической зависимости (смотри стр. 140).

■ Налоксон

Налоксон (Naloxone)

Многие производители Р-р для инъекций 0,4 мг/ампула 1 мл

Наркан (Narcan)

Du Pont Р-р для инъекций 0,02 мг/ампула 2 мл
Р-р для инъекций 0,4 мг/ампула 1 мл

Прямой антагонист наркотических анальгетиков. Блокирует преимущественно «мю» и в меньшей степени влияет на другие опиатные рецепторы, таким образом, устраняет центральное и периферическое действие опиоидов (включая эндогенные эндорфины), в том числе угнетение дыхания и артериальную гипотензию.

Показания

Передозировка опиоидов.

Кроме того, налоксон применяют в анестезиологии (для ускорения выхода из наркоза и предупреждения угнетения дыхания при интратекальном введении наркотических агонистов) и для диагностики наркотической зависимости.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при органических заболеваниях сердца, лекарственной зависимости к опиатам, во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Дрожь, судороги, артериальная гипертензия, тахикардия, остановка сердца, тошнота, рвота, потливость.

Внимание! Спустя час после введения налоксона описан эффект ренаркотизации.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым по 0,8–2 мг с интервалом в 2–3 мин до достижения эффекта или максимальной дозы 10 мг. При отсутствии эффекта

от введения больших доз налоксона следует пересмотреть диагноз передозировки опиоидов.

У детей начальная доза составляет 10 мкг/кг, максимальная — 100 мкг/кг.

Внутримышечно или подкожно вводят только при недоступности венозного русла.

В анестезиологической практике вводят по окончании операции внутривенно по 0,1–0,2 мг (1,5–3 мкг/кг) через каждые 2–3 мин до появления адекватного самостоятельного дыхания.

■ Налмефен

Ревекс (Revex)

Baxter Р-р для инъекций 0,1 мг/ампула 1 мл и 2 мг/ампула 2 мл

Предотвращает развитие или устраняет угнетение дыхания, седацию и артериальную гипотензию, вызываемые опиоидами (но не обезболивание). Обладает большей продолжительностью действия, чем налоксон. У пациентов с опиоидной зависимостью может вызвать «синдром отмены». Возможно неполное устранение депрессии дыхания, вызванной **бупренорфином**.

Внимание! Налмефен выпускают в концентрации 0,1 мг/мл для применения в анестезиологической практике и 1 мг/мл — для лечения передозировки опиоидов.

Показания / Противопоказания / Побочные действия

См. Налоксон.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно.

При передозировке опиоидов ▶

Начальная доза при наличии зависимости к опиоидам составляет обычно 0,5 мг/70 кг, при необходимости через 2–5 мин повторяют введение в дозе 1 мг/70 кг. Не следует превышать дозу 1,5 мг/70 кг.

При подозрении на наличие опиоидной зависимости начальная доза составляет 0,1 мг/70 кг; если в течение 2 мин не отмечено развитие «синдрома отмены», вводят рекомендуемые дозы.

В послеоперационном периоде ▶

Начальная доза в послеоперационном периоде обычно составляет 0,25 мкг/кг, затем вводят эту дозу через каждые 2–5 мин до достижения клинического эффекта (прекращение угнетения дыхания без полного пробуждения и появления боли). Превышение дозы 1 мкг/кг обычно не увеличивает клиническую эффективность.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы начальная доза составляет 0,1 мкг/кг.

Налмефен обладает достаточной продолжительностью действия, но если отмечен эффект ренаркотизации, его титрование можно повторить.

Глава 2

Центральные анальгетики

Центральные анальгетики — группа препаратов различного строения и действия, проявляющих эффект на уровне ЦНС, но которые не относятся ни к наркотическим анальгетикам, ни к ненаркотическим анальгетикам и НПВС.

■ Трамадол

Адамон лонг (Adamon long)

Asta Medica Капсулы ретард 50, 100, 150 и 200 мг

Маброн (Mabron)

Medochemie Капсулы 50 мг
5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Синтрадон (Syntradon)

Zdravle Капсулы 50 мг
10 % р-р внутрь: флакон 10 мл
5 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл
Суппозитории 100 мг

Традол (Tradol)

Rusan Капсулы 50 мг
5 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл

Трамадол (Tramadol)

Многие производители Таблетки и капсулы 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 10, 20, 50 и 100 мл
5 % р-р для инъекций: ампула 1, 2 и 10 мл
Суппозитории 100 мг

Трамал (Tramal)

Многие производители Капсулы 50 мг
Таблетки ретард 100, 150 и 200 мг
10 % р-р внутрь: флакон 10 мл
5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
Суппозитории 100 мг

Трамалгин (Tramalgin)

Стирол Капсулы 50 мг

Трамолин (Tramolol)

Брынцалов 5 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл
Капсулы 50 мг

Трамадол не столь эффективен при болевом синдроме, как наркотические анальгетики. Механизм его действия до конца не ясен. Полагают, что он связывается с «мю», «каппа» и «дельта»-опиатными рецепторами и подавляет обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС.

Оказывает противокашлевое действие, в терапевтических дозах практически не угнетает дыхание.

Показания

Умеренный и выраженный болевой синдром.

Предупреждения

- Не рекомендуют использовать трамадол при поверхностной анестезии (описано учащение случаев интраоперационного пробуждения).
- Трамадол не может заменить опиоиды у пациентов с наркотической зависимостью.

Противопоказания

Гиперчувствительность, интоксикация алкоголем или другими веществами, угнетающими ЦНС, нарушение функции печени и почек, эпилепсия.

Не назначают детям младше 2 лет, во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, сонливость, эйфория, дисфория, спутанность сознания, миоз, редко — судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ортостатическая гипотензия, коллапс.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, рвота, запор.

Другие: потливость, затруднение мочеиспускания.

Взаимодействие с другими препаратами

Трамадол потенцирует действие *снотворных, седативных, транквилизаторов и наркотических средств*, а также *алкоголя*.

Комбинация с *нейролептиками* может вызвать судороги.

Антагонистами трамадола являются *наллоксон* и *налтрексон*.

Дозировка и применение

При острой боли разовая доза для взрослых и подростков старше 14 лет составляет 50 мг при приеме внутрь, 100 мг — ректально и 50–100 мг — парентерально (внутримышечно и внутривенно). Если эффективность парентерального введения недостаточна, через 30–60 мин можно принять 50 мг препарата внутрь. Максимальная доза — 400 мг/сутки независимо от способа введения.

Таблетки ретард назначают пациентам старше 14 лет на прием 2 раза в день.

Для послеоперационного обезболивания (в палате пробуждения) вводят внутривенно взрослым 100 мг, затем при необходимости по 50 мг через каждые 10–20 мин до достижения эффекта или максимальной дозы 250 мг в течение первого часа. В дальнейшем назначают по 50–100 мг через каждые 4–6 ч; максимальная суточная доза — 600 мг.

У детей 2–14 лет разовая доза составляет 1–2 мг/кг внутрь (в виде капель) или парентерально.

■ Трамадол + парацетамол

Залдиар (Zaldiar)

Grunenthal Таблетки:
Трамадол, 37,5 мг
Парацетамол, 325 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Средняя суточная доза составляет 3–4 таблетки, максимальная — 8 таблеток.

■ Флупиртин

Катадолон (Katadolon)

Pliva

Капсулы 100 мг

Прототип нового класса неопиоидных анальгетиков центрального действия — селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Обезболивающее действие обусловлено непрямым антагонизмом в отношении NMDA-рецепторов, активацией нисходящих механизмов модуляции боли и ГАМК-ергических процессов. В результате сдерживается формирование ноцицептивной сенситизации (болевого чувствительности) и феномена «взвинчивания» (нарастания нейронального ответа в ответ на повторные болевые стимулы), что предотвращает усиление боли, переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме ведет к снижению ее интенсивности. Установлено также модулирующее влияние на восприятие боли через нисходящую норадренергическую систему.

Антиспастическое действие на мышцы обусловлено блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. Нейропротективное действие связано с защитой нервных структур от токсического влияния высоких концентраций ионов внутриклеточного кальция.

Не отмечено развития зависимости и привыкания.

Показания

Острая и хроническая боль, вызванная мышечными спазмами, злокачественными новообразованиями, дисменореей, головная боль, посттравматические боли (в т.ч. послеоперационные в травматологической и ортопедической практике).

Противопоказания

Гиперчувствительность, печеночная недостаточность с явлениями энцефалопатии, холестаза, тяжелая миастения, алкоголизм.

Не применяют во время беременности и у паци-

ентов моложе 18 лет. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Осторожно назначают пациентам с нарушением функции печени и/или почек, а также старше 65 лет.

Побочные действия

Внимание! Во время лечения препаратом рекомендуют воздерживаться от вождения транспортом и занятий видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой реакции.

Чаще всего (> 10 % случаев): слабость (около 15 % больных).

Часто (1–10 %): головокружение, изжога, тошнота, рвота, запор или понос, метеоризм, боли в животе, сухость во рту, потеря аппетита, депрессия, нарушения сна, потливость, беспокойство, нервозность, тремор, головная боль.

Редко (0,1–1 %): спутанность сознания, нарушения зрения, аллергические реакции (повышенная температура тела, крапивница, зуд).

Очень редко (менее 0,01 %): повышение активности печеночных трансаминаз (после отмены препарата возвращается к норме), гепатит.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие алкоголя, седативных средств и миорелаксантов.

Может вытеснять другие лекарственные средства из связанного состояния с белками и, соответственно, усиливать их действие (описано для *варфарина* и *диазепама*). При одновременном приеме *варфарина* и *флупиртина* необходим контроль состояния свертывания.

Следует избегать одновременного применения флупиртина и лекарственных средств, содержащих *парацетамол* и *карбамазепин*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

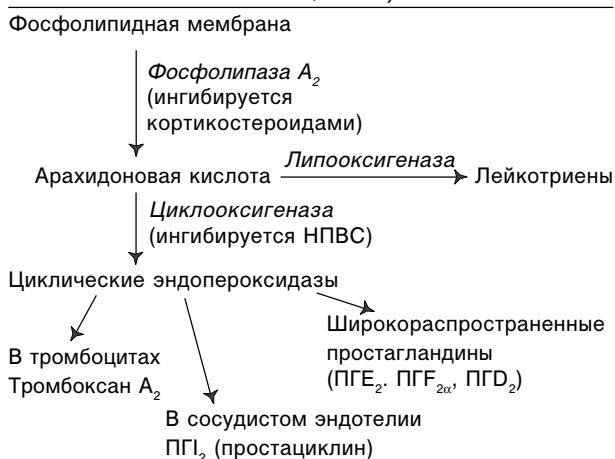
Назначают по 100 мг 3–4 раза в день с равными интервалами между приемами. При выраженном болевом синдроме доза составляет по 200 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 600 мг (при нарушении функции почек, гипоальбуминемии, а также у пациентов старше 65 лет — 300 мг, при нарушении функции печени — 200 мг).

Глава 3

Ненаркотические аналгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

К группе ненаркотических анальгетиков относят различные химические соединения. Механизм действия связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) в ЦНС или в ЦНС и в периферических тканях, что приводит к нарушению синтеза простагландинов, играющих главную роль в развитии болевого синдрома, воспаления и лихорадки (см. схему 3–1).

Схема 3-1. Синтез простагландинов (Т. Peck, S.A. Hill and M. Williams, 2008)



У одних средств анальгетический эффект в большей степени сочетается с жаропонижением, у других — с выраженным противовоспалительным действием. Однако несмотря на различия между анальгетиками-антипиретиками и НПВС, провести строгое разграничение между ними не представляется возможным. Для всех них характерна анальгетическая активность при определенных видах боли (головной, зубной и мышечно-суставной боли, а также при невралгии). При выраженном болевом синдроме (например, при тяжелой травме и после обширных хирургических вмешательств) они недостаточно эффективны, поэтому рекомендуют назначать их в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Ненаркотические анальгетики (анальгетики-антипиретики)

«Чистые» ненаркотические анальгетики не оказывают системного противовоспалительного действия, поэтому у них меньше выражен анальгетический эффект при бо-

левом синдроме воспалительного генеза. Кроме того, они не влияют на агрегацию тромбоцитов, протромбиновое время и не вызывают изъязвления слизистой верхних отделов ЖКТ. Действие обусловлено угнетением активности циклооксигеназы типа 3 (ЦОГ-3) и снижением образования эндоперекисей, брадикининов, простагландинов, свободных радикалов; кроме того, они препятствуют проведению болевых экстра- и проприоцептивных импульсов и повышают порог возбудимости таламических центров боли и терморегуляции. Жаропонижающее действие аналогично аспирину.

Показания

Болевой синдром средней и малой интенсивности различного генеза.

Парацетамол и **метамизол** эффективны также при лихорадке, гриппе, ревматизме, мигрени и дисменорее.

Кеторолак чаще применяют для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде. Его не используют при хронической боли.

Нефопам назначают при неэффективности других ненаркотических анальгетиков.

Парекоксиб используют только для послеоперационного обезболивания.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции печени и почек (для систематического применения), дефицит фермента глюкозо-6-дегидрогеназы, заболевания крови, гиперчувствительность, а также «аспириновая» бронхиальная астма и «аспириновая триада».

Кеторолак — гиповолемия, выраженное нарушение функции почек (креатинин сыворотки > 442 мкмоль/л), геморрагический инсульт, риск развития кровотечения, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, дефицит фермента глюкозо-6-дегидрогеназы, заболевания крови. Осторожно назначают лицам пожилого возраста и при нестабильном гемостазе, а также при ангионевротическом отеке в анамнезе, бронхиальной астме, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, полипозе носа.

Нефопам — эпилепсия и склонность к судорогам. Осторожно назначают при нежелательности холинолитических симптомов.

Парекоксиб — геморрагический диатез, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника, выраженная застойная сердечная недостаточность. Осторожно назначают при дегидратации.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Парацетамол — не применяют у детей младше 3 месяцев, осторожно применяют во время беременности и в период лактации. Парентерально не вводят детям младше 1 года.

Метамизол — не применяют у детей младше 3 месяцев (массе тела менее 5 кг), осторожно применяют во время беременности (особенно в I триместре и в последние 6 недель).

Кеторолак — не применяют у детей младше 2 лет (в Британском Национальном Формуляре не рекомендуют назначать кеторолак детям и подросткам младше 16 лет), во время беременности и в период лактации.

Нефопам — применяют во время беременности по показаниям, грудное вскармливание следует прекратить. Не рекомендуют назначать детям младше 14 лет.

Парацетамол — проникает в грудное молоко (грудное кормление при его использовании следует прекратить). Безопасность применения во время беременности не установлена. Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз, интерстициальный гломерулонефрит, аллергические реакции в виде кожных высыпаний.

При длительном применении и в случае передозировки **парацетамола** возможно проявление гепатотоксичности.

■ Парацетамол (ацетаминофен)

Ацетаминофен (Acetaminophen)

Многие производители Таблетки 325 и 500 мг

Далерон (Daleron)

КЯКА Таблетки 500 мг
Суспензия для приема внутрь 120 мг/5 мл: флакон 100 мл
С — гранулы для приготовления р-ра внутрь саше 5 г:
Парацетамол, 500 мг
Аскорбиновая кислота, 20 мг
С юниор — гранулы для приготовления р-ра внутрь саше 5 г:
Парацетамол, 120 мг
Аскорбиновая кислота, 10 мг

Калпол (Calpol)

Glaxo Суспензия внутрь 120 мг/5 мл: флакон 70 и 100 мл
6 плюс — суспензия внутрь 250 мг/5 мл: флакон 100 мл

Панадол (Panadol)

Glaxo Суппозитории 125 и 500 мг
Таблетки 500 мг
Детский — суспензия внутрь 120 мг/5 мл: флакон 100 и 300 мл
Суппозитории 125 мг

Парацет (Paracet)

Zdravle Сироп 120 мг/5 мл: флакон 100 мл

Парацетамол (Paracetamol)

Многие производители Таблетки 200 и 500 мг
Р-р внутрь 120 мг/5 мл
Суппозитории ректальные 50, 100, 250 и 500 мг
Суппозитории вагинальные 250 мг

Перфалган (Perfalgan)

Bristol-Myers Squibb 1 % р-р для инъекций: флаконы 50 и 100 мл

Проходол (Prohodol)

ICN Таблетки 500 мг

Тайленол (Tylenol)

Janssen-Cilag Каплетта 500 мг
Детский — Таблетки 80 мг
Сироп 160 мг/5 мл: флакон 120 мл

Эффералган (Efferalgan)

UPSA Таблетки и капсулы 500 мг
Суппозитории 80, 150 и 300 и 600 мг
Р-р для приема внутрь 30 мг/мл флакон 90 мл
Максимум — Таблетки 1 г

Производное анилина, столь же эффективно, как аспирин, блокирует циклооксигеназу в ЦНС (таким образом, оказывает сходный с ацетилсалициловой кислотой анальгетический и антипиретический эффекты), но периферическое действие на этот фермент минимально, с чем связан незначительный антиревматический и противовоспалительный эффект.

Обезболивающие комбинированные препараты с парацетамолом см. таблицу 3–1, содержащие **кодеин** и парацетамол — таблицу 1–3 на стр. 6–7. Препараты, содержащие **кофеин**, эффективны для купирования приступов мигрени. Кроме того, препараты для лечения простуды, содержащие парацетамол — стр. 369–370, для лечения сухого кашля — стр. 416.

Взаимодействие с другими препаратами

Хронический алкоголизм и одновременное применение парацетамола и *противосудорожных средств* (описано для *фенитоина*) и *сульфинпиразона* увеличивает риск гепатотоксичности (фенитоин может повысить концентрацию гепатотоксичного метаболита в крови).

Длительный прием парацетамола может способствовать снижению концентрации *ламотриджина* в крови.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Назначают взрослым по 0,5–1 г до 4 раз в сутки; максимальная суточная доза 4 г, кратность приема — минимум через 4 ч. Прием *алкоголя* повышает риск передозировки.

Разовые дозы для детей представлены в таблицах 3–2, 3–3 на стр. 17. Кратность приема внутрь — через 4 ч, но не более 5 раз в сутки.

Таблица 3–1. Комбинированные препараты ненаркотических анальгетиков

| Препарат, производитель | Состав | Препарат, производитель | Состав |
|---|---|---|---|
| <i>Комбинированные препараты на основе метамизола</i> | | | |
| Андипал (Andipalum) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 250 мг Бендазол, 20 мг Папаверин, 20 мг Фенобарбитал, 20 мг | Спазмалгин (Spasmalgin) <i>Torrent</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг |
| Баралгин (Baralgin) <i>Aventis</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг | Спазмалгон (Spasmalgon) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг |
| Бенальгин (Benalgin) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Кофеин, 50 мг Тиамин, 38,75 мг | Спазмогард (Spasmogard) <i>Rusan</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 5 мл: Метамизол натрия, 2,5 г Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг |
| Максиган (Maxigan) <i>Unichem</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 2,5 и 5 мл — в 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг | Темпалгинол (Tempalginol) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Темпидон, 20 мг |
| <i>Комбинированные препараты на основе парацетамола</i> | | | |
| Небалган (Nebalган) <i>Ipsa</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг | Гевадал (Gewadal) <i>Nycomed</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Пропифеназон, 250 мг Кофеин, 50 мг |
| Ревалгин (Revalgin) <i>Shreya</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг Ампулы 1, 2 и 5 мл — в 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг | Кофан инстант (Cofan instant) <i>Bosnaljiek</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Пропифеназон, 200 мг Кофеин, 50 мг |
| Спазган (Spasgan) <i>Wockhardt</i> | Таблетки: Метамизол натрия, 500 мг Питофенона гидрохлорид, 5 мг Фенпиверина бромид, 0,02 мг Ампулы 5 мл: Метамизол натрия, 2500 мг Питофенона гидрохлорид, 10 мг Фенпиверина бромид, 0,1 мг | Коффедон (Coffedon) <i>Jaka-80</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Пропифеназон, 210 мг Кофеин, 50 мг |
| | | Мигренол (Migrenol) <i>Four</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Кофеин, 65 мг PM — таблетки: Парацетамол, 500 мг Дифенгидрамин, 38 мг |
| | | Новалгин (Novalgin) <i>Стирол</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Пропифеназон, 200 мг Кофеин, 50 мг |

Комбинированные препараты с **кодеином** смотри таблицу на стр. 6–7,

Комбинированные средства ненаркотических анальгетиков и противорвотных средств — таблицу на стр. 36.

| Препарат, производитель | Состав | Препарат, производитель | Состав |
|---|--|--|--|
| Но-спазма (No-spasma) <i>Nabros</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Дицикловерин, 20 мг | Томапирин (Tomapyrin) <i>Boehringer</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 250 мг Кофеин, 50 мг |
| Панадол экстра (Panadol extra) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Кофеин, 65 мг | С — Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 300 мг Аскорбиновая кислота, 300 мг | |
| Саридон (Saridon) <i>Roche</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Пропифеназон, 150 мг Кофеин, 50 мг | Цитрамакс (Citramax) <i>Стирол</i> | Таблетки: Парацетамол, 240 мг Ацетилсалициловая кислота, 320 мг Кофеин, 40 мг |
| Триган Д (Trigan D) <i>Cadila</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Дицикловерин, 20 мг | Цитрапар (Citrapar) <i>Брынцалов</i> | Таблетки: Парацетамол, 180 мг Ацетилсалициловая кислота, 240 мг Кофеин, 30 мг |
| Тримол (Trimol) <i>Ajanta</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Пропифеназон, 150 мг Кофеин, 30 мг | Цитрамон П (Citramonum P) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Парацетамол, 180 мг Ацетилсалициловая кислота, 240 мг Кофеин, 30 мг |
| <i>Комбинированные препараты на основе парацетамола и аспирина</i> | | <i>Комбинированные препараты на основе парацетамола и диклофенака</i> | |
| Аскофен П (Ascorphen P) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 200 мг Кофеин, 20 мг | Цитрипанчек (Citripancek) <i>KRKA</i> | Пакеты: Парацетамол, 120 мг Ацетилсалициловая кислота, 10 мг |
| Ацепар (Асерар) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 250 мг Кофеин, 50 мг | Экседрин (Exedrin) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Ацетилсалициловая кислота, 250 мг Кофеин, 65 мг |
| Ацифеин (Acifein) <i>Slovakofarma</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 250 мг Кофеин, 20 мг | <i>Комбинированные препараты на основе парацетамола и ибупрофена</i> | |
| Иралгезик (Iralgesic) <i>Darou</i> | Таблетки: Парацетамол, 162,5 мг Ацетилсалициловая кислота, 325 мг Кофеин, 32,5 мг | Паноксен (Panoxen) <i>Oxford</i> | Таблетки: Диклофенак, 50 мг; Парацетамол, 500 мг |
| Кофицил плюс (Coficil plus) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Парацетамол, 100 мг Ацетилсалициловая кислота, 300 мг Кофеин, 50 мг | Брустан (Brustan) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки: Ибупрофен, 400 мг Парацетамол 325 мг |
| Параскофен (Parascofen) <i>Белмедпрепараты</i> | Таблетки: Парацетамол, 200 мг Ацетилсалициловая кислота, 200 мг Кофеин, 40 мг | Ибуклин (Ibuclin) <i>Dr.Reddys</i> | Таблетки: Ибупрофен, 400 мг Парацетамол, 325 мг Junior — таблетки: Ибупрофен, 100 мг Парацетамол, 125 мг |
| Ранадол (Ranadol) <i>ОНМ</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Ацетилсалициловая кислота, 250 мг Кофеин, 65 мг | | |

Максимальная продолжительность лечения при лихорадке составляет 3 дня, при болевом синдроме — 5 дней у детей и 10 дней у взрослых.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (в течение 15 мин), интервалы между введениями — не чаще чем каждые 4 ч.

Разовая доза для взрослых и подростков старше 12 лет (с массой тела свыше 50 кг) составляет 1 г (10 мл 1 % раствора), суточная — 4 г.

У детей в возрасте 1–11 лет (с массой тела до 50 кг) разовая доза составляет 15 мг/кг (1,5 мл 1 % раствора на кг массы), максимальная суточная — 60 мг/кг.

Таблица 3–2. Дозировка приема парацетамола внутрь у детей

| Возраст | Разовая доза, мг | Возраст, лет | Разовая доза, мг |
|-------------------------|------------------|--------------|------------------|
| 0–3 месяца ¹ | 40 | 6–8 | 320 |
| 4–11 месяцев | 80 | 9–10 | 400 |
| 1–2 года | 120 | 11 | 480 |
| 2–3 года | 160 | 12–14 | 640 |
| 4–5 лет | 240 | старше 14 | 650 |

¹Детям младше 3 месяцев назначают в случае крайней необходимости и под наблюдением врача.

Таблица 3–3. Дозировка для парацетамола ректального применения у детей

| Возраст | Дозировка |
|--------------|---|
| 3–11 месяцев | По 80 мг через каждые 6 ч |
| 1–3 года | По 80 мг через каждые 4 ч |
| 3–6 лет | По 120–125 мг через каждые 4–6 ч (максимально — 720 мг/сутки) |
| 6–12 лет | По 325 мг через каждые 4–6 ч (максимально — 2,6 г/сутки) |

■ Метамизол

Аналгин (Analgin)

Многие производители Таблетки 500 мг
25 и 50 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Баралгин М (Baralgin M)

Hoechst Таблетки 500 мг
50 % р-р внутрь: флакон 20 и 50 мл
50 % р-р для инъекций: ампула 5 мл
Суппозиторий 300 мг и 1 г

Метамизол (Metamizole)

Многие производители Таблетки 500 мг
50 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Производное пиразолона, по анальгетическим и жаропонижающим свойствам близок к аспирину, в меньшей степени, чем аспирин, влияет на развитие воспалительной реакции.

Комбинированные препараты метамизола со спазмолитиками (**бендазолом**, **папаверином**, **пифеноном**), холинолитиком (**фенпиверином**), транквилизатором (**темпидоном**) и другими средствами (**тиамином**, **кофеином**, **фенобарбиталом**) см. таблицу 3–1 на стр. 15.

Взаимодействие с другими препаратами

Трициклические антидепрессанты и *циметидин* замедляют метаболизм метамизола и усиливают его действие.

Барбитураты, *фенилбутазон* и другие индукторы ферментов снижают эффект метамизола.

Мелфалан (сарколизин) и *мерказолил* повышают риск развития лейкопении.

Метамизол повышает терапевтическое действие *противодиабетических препаратов* (за счет вытеснения их из связанного состояния с белками крови).

Метамизол усиливает депрессию ЦНС, вызванную *алкоголем*.

Метамизол снижает концентрацию в крови *циклоспорина*.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Взрослым назначают внутрь после еды или ректально по 250–500 мг 2–3 раза в день; максимальная разовая доза составляет 1 г, суточная — 3 г.

У детей в возрасте 2–3 лет разовая доза внутрь или ректально составляет 50–100 мг; 4–5 лет — 100–200 мг; 6–7 лет — 200 мг; 8–14 лет — 250–300 мг; кратность назначения — 2–3 раза в день.

Парентерально ▶

При сильном болевом синдроме вводят внутримышечно или внутривенно 2–5 мл 50 % раствора. У детей разовая доза для парентерального введения составляет 50–100 мг/10 кг веса тела.

Комбинированные препараты с метамизолом ▶

Внутрь назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1–2 таблетки до 4 раз в день (не более 6 таблеток в сутки). Детям 6–8 лет — по 1/2 таблетки 2–3 раза в день, 9–12 лет — по 3/4 таблетки 2–3 раза в день.

Внутримышечно или внутривенно вводят взрослым и подросткам старше 15 лет однократно 2–5 мл. Суточная доза составляет 10 мл. Доза для детей для парентерального введения представлена в таблице 3–4 на стр. 18.

■ Кеторолак

Долоак (Dolac)

Cadila Таблетки 10 мг
3 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Кеталгин (Ketalgin)

ICN Таблетки 10 мг

Кетанов (Ketanov)

Ranbaxy Таблетки 10 мг
3 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Таблица 3–4. Дозировка комбинированных препаратов с метамизолом у детей для парентерального введения

| Возраст и вес | Доза для внутривенного введения | Доза для внутримышечного введения |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 3–5 месяцев (5–8 кг) | Не применяют | 0,1–0,2 мл |
| 1–2 года (9–15 кг) | 0,1–0,2 мл | 0,2–0,3 мл |
| 3–4 года (16–23 кг) | 0,2–0,3 мл | 0,3–0,4 мл |
| 5–7 лет (24–30 кг) | 0,3–0,4 мл | 0,4–0,5 мл |
| 8–12 лет (31–45 кг) | 0,5–0,6 мл | 0,6–0,7 мл |
| 12–15 лет (46–53 кг) | 0,8–1,0 мл | 0,8–1,0 мл |

Кеторол (Ketorol)

Dr.Reddys Таблетки 10 мг
3 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Торадол (Toradol)

Roche Таблетки 10 мг
3 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Показания

Выраженный болевой синдром, который требует назначения наркотических анальгетиков, чаще в послеоперационном периоде (возможна комбинация с опиоидами).

Не назначают в качестве предупреждающей анестезии перед большим хирургическим вмешательством и во время операции. Не применяют при хроническом болевом синдроме и незначительной боли.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, нестабильность АД, сердцебиение, боли в грудной клетке.

Со стороны ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея, диспепсия, редко — запор, метеоризм, чувство переполнения в животе, рвота, сухость во рту, жажда, стоматит, гастрит, панкреатит, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: беспокойство, головная боль, сонливость, редко — парестезии, нарушение концентрации внимания, депрессия, эйфория, нарушение сна, головокружение, нарушение вкусовых ощущений и зрения. Если во время приема кеторолака развивается сонливость, головокружение, бессонница или депрессия, необходимо соблюдать осторожность при деятельности, требующей повышенного внимания.

Со стороны дыхательной системы (редко): одышка, приступ удушья.

Со стороны выделительной системы (редко): учащение мочеиспускания, олигурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокалиемия, гипонатриемия, отеки. Признаки нарушения функции почек возможны после однократного применения.

Со стороны системы крови (редко): тромбоцитопения, лейкопения, нарушение свертывания крови.

Другие: потливость, аллергические реакции от кожной сыпи до синдрома Лайелла, Стивенса-Джонсона, бронхоспазма и анафилаксии.

Взаимодействие с другими препаратами

Кеторолак уменьшает мочегонное действие фуросемида.

Комбинация с пентоксифиллином или антикоагулянтами увеличивает риск развития кровотечения, с ингибиторами АПФ — нарушения функции почек.

Пробенецид замедляет выведение и увеличивает концентрацию кеторолака в крови.

Не следует комбинировать кеторолак с другими НПВС.

Дозировка и применение

Максимальная суточная доза у взрослых моложе 65 лет составляет 120 мг, у пожилых (старше 65 лет) и при нарушении функции почек — 60 мг. Превышение рекомендуемых доз не усиливает анальгетического эффекта, но повышает риск развития побочных действий. Безопасная длительность парентерального введения составляет для взрослых 5 суток, для детей — 2 суток. При приеме внутрь длительность применения не должна превышать 7 суток.

Внутримышечно ▶

Для однократного введения взрослым младше 65 лет назначают 10–60 мг, при многократном введении — 10–30 мг через каждые 4–6 ч.

Пожилым пациентам (старше 65 лет) и при нарушении функции почек назначают 10–30 мг однократно или по 10–15 мг каждые 4–6 ч.

Детям старше 2 лет назначают по 1 мг/кг каждые 6 ч.

Внутривенно ▶

Взрослым младше 65 лет назначают по 10–30 мг (вводят препарат в течение 15 с) через каждые 4–6 ч. После болюсного введения можно наладить постоянную инфузию со скоростью 5 мг/ч в течение 24 ч.

Пожилым пациентам (старше 65 лет) и при нарушении функции почек назначают по 10–15 мг каждые 6 ч.

Детям старше 2 лет вводят 0,5–1 мг/кг, затем по 0,5 мг/кг каждые 6 ч.

Внутрь ▶

Назначают только взрослым по 10 мг через каждые 4–6 ч. Максимальная суточная доза — 40 мг.

■ Нефопам

Оксадол (Oxadol)

Kedrion

Таблетки 30 мг

2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Показания

- Умеренный и выраженный болевой синдром, в том числе после травмы и в послеоперационном периоде; обезбоживание родов.
- Премедикация к анестезии.
- Профилактика озноба при применении *амфотерицина В*.

Противопоказания

Гиперчувствительность, эпилепсия. Не применяют при остром инфаркте миокарда.

Осторожно назначают пациентам с глаукомой, тахикардией, аденомой простаты, нарушением функции почек и печени.

Применяют во время беременности по показаниям; грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают детям младше 14 лет.

Побочные действия

Тошнота, гастралгия, повышенная возбудимость, задержка мочи, сухость во рту, потливость, *редко* — нарушение зрения, рвота, сердцебиение, сонливость или бессонница, головная боль, оглушение и галлюцинации. Может окрашивать мочу в розовый цвет.

Передозировка проявляется холинолитическими симптомами.

Дозировка и применение

20 мг нефопама, введенного парентерально, эквивалентно 60 мг, принятым внутрь.

Внутрь ▶

При острой боли взрослым назначают по 60 мг 3 раза в день (пожилым — 30 мг), при недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 270 мг/сутки (по 90 мг 3 раза в день).

Парентерально ▶

При острой боли, для обезбоживания родов и в послеоперационном периоде вводят внутримышечно по 20 мг 3–4 раза в день; максимальная суточная доза — 120 мг.

Для премедикации к анестезии назначают внутримышечно 20 мг за 15–20 мин до операции или болезненной манипуляции.

Для профилактики озноба за 15 мин до окончания инфузии *амфотерицина В* вводят внутривенно нефопам в дозе 0,3 мг/кг.

■ Парекоксиб

Династат (Dynastat)

Pfizer

Порошок для инъекций: флакон 40 мг

Селективный ингибитор циклооксигеназы типа 2 (ЦОГ-2); см. об этой группе препаратов на стр. 30.

Показания

Обезболивание в послеоперационном периоде.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника, выраженная застойная сердечная недостаточность.

Осторожно назначают при дегидратации, в кардиохирургии (после операции аортокоронарного шунтирования).

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Не рекомендуют назначать пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Брадикардия, метеоризм, артериальная гипотония или гипертензия, гипостезия, гипокалиемия, фарингит, цереброваскулярные расстройства.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

В послеоперационном периоде вводят внутримышечно или внутривенно в начальной дозе 40 мг, затем назначают по 20–40 мг через каждые 6–12 ч. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

У пожилых и пациентов с массой тела менее 50 кг начальная доза составляет 20 мг, максимальная суточная — 40 мг.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Механизм действия НПВС не ограничен влиянием на синтез простагландинов; они вмешиваются в процесс воспаления на разных уровнях, причем противовоспалительный и анальгетический эффекты взаимосвязаны. Характерным для всех препаратов этой группы является стабилизирующее действие на мембраны лизосом. Существенно противодействует анальгезирующим эффектам брадикинина.

НПВС, в основном, влияют на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Ограничение экссудации сопровождается уменьшением выхода в ткани форменных элементов крови и плазменных белков, что оказывает влияние на течение пролиферативного процесса.

Большая часть НПВС сходна между собой по противовоспалительной активности, но существенно различается по клинической эффективности и переносимости. Если анальгетический эффект может проявиться быстро (в течение недели), то для развития противовоспалительного действия может потребоваться до

3 недель. Если за это время нужный эффект не получен, следует назначить другой препарат.

НПВС-гастропатия

С влиянием на синтез простагландинов связан основной побочный эффект средств этой группы — ulcerогенное действие (способность повреждать слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки). Одновременный прием более чем одного НПВС или замена одного препарата на другой повышает риск развития НПВС-гастропатии. При необходимости достижения анальгетического, а не противовоспалительного эффекта, целесообразно назначать «чистые» ненаркотические анальгетики (см. стр. 13).

Наиболее подвержены риску развития НПВС-гастропатии пожилые пациенты. Осложнение может протекать скрыто, однако сопряжено с развитием грозных осложнений (кровотечения, перфорации). Наличие в анамнезе язвенной болезни, одновременный прием кортикостероидов, курение и злоупотребление алкоголем повышает риск развития НПВС-гастропатии.

Поражение слизистой оболочки может произойти после однократного приема препарата; с течением времени на фоне продолжающегося лечения в связи с «адаптацией» слизистой возможно заживление язвенного дефекта и эрозий. Процесс заживления происходит быстрее, если делать перерыв в приеме НПВС 1 раз в неделю на 1–2 дня.

Выделяют 2 изофермента циклооксигеназы: ЦОГ-1 (физиологическая) и ЦОГ-2 (выделена в очагах воспаления). В настоящее время созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2 (**мелоксикам, нимесулид, рофекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб, валдекоксиб**), применение которых сопряжено с меньшим риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. Для снижения риска развития НПВС-гастропатии эффективна комбинация НПВС и гастропротекторов (**мизопростол**). Созданы также пре-НПВС (**набуметон, сулиндак**) — неактивные вещества, которые превращаются в организме в активные метаболиты и поэтому в меньшей степени воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ.

Для лечения НПВС-гастропатии назначают **H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы и сукральфат**; патогенетически обоснованным является использование **мизопростола**.

Показания

- Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и внесуставных тканей.
- Умеренно выраженный болевой синдром (посттравматический, послеоперационный, люмбаго и невралгия, подагра, мигрень, дисменорея).
- Лихорадка.

Подробно показания к назначению каждого НПВС представлены в таблице 3–5.

Аспирин назначают также в качестве антитромботического средства (смотри стр. 335), **индометацин**

— в качестве токолитического средства (стр. 509) и для обеспечения закрытия артериального протока у новорожденных.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в т. ч. к аспирину и другим НПВС.
- Геморрагические диатезы (осторожно назначают при одновременном применении антикоагулянтов).
- Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ в стадии обострения.
- «Аспириновая» бронхиальная астма.
- Выраженное нарушение функции печени и почек.
- Недавно перенесенное аортокоронарное шунтирование — кроме **аспирина** в малых дозах.

Толметин, набуметон, сулиндак — сердечная недостаточность, отеки, артериальная гипертензия.

Кетопрофен, напроксен, лорноксикам — нарушение кроветворения.

Тиапрофеновая кислота — нарушение мочеиспускания.

Лорноксикам не вводят парентерально при тяжелой сердечной недостаточности, почечной недостаточности, гиповолемии, дегидратации, подозрении или установленном внутричерепном кровоизлиянии, геморрагических диатезах, а также при высоком риске развития послеоперационного кровотечения.

Фенилбутазон + аминофеназон — хроническая сердечная недостаточность IIБ–III степени, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, заболевания щитовидной железы.

Применение у детей

Аспирин — у детей и подростков младше 14 лет применяют при лихорадочных состояниях только в случае неэффективности других средств или если аспирин является препаратом выбора, например, при синдроме Кавасаки.

Диклофенак — не применяют у детей младше 6 лет.

Ацеклофенак — не применяют у пациентов младше 18 лет.

Ибупрофен — осторожно применяют у детей младше 12 лет (назначают при ювенильном ревматоидном артрите и лихорадке детям с весом более 7 кг).

Напроксен — осторожно применяют у детей и подростков младше 16 лет (назначают при ювенильном ревматоидном артрите детям старше 1 года).

Тиапрофеновая кислота — не применяют у детей младше 3 лет.

Кетопрофен — не применяют у детей младше 14 лет.

Декскетопрофен — не рекомендуют назначать детям.

Индометацин — не применяют у детей младше 14 лет.

Таблица 3–5. Показания к применению НПВС

| | Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, ревматизм, спондилит, артрит) | Дегенеративные заболевания суставов (остеохондроз, остеоартроз) | Люмбаго, ишиалгия, невралгия | Заболевания внеочевных тканей (бурсит, тендовагинит) | Посттравматический болевой синдром | Послеоперационный болевой синдром | Острый приступ подагры | Острый приступ мигрени | Дисменорея | Почечная и печеночная колика | Лихорадка | Ювенильный ревматоидный артрит |
|-------------------------------------|--|--|---------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|---------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| Аспирин | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Диклофенак | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Ацеклофенак | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Ибупрофен | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Напроксен | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Тиапрофеновая кислота | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Кетопрофен | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Декскетопрофен | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Индометацин | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Толметин | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Набуметон | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Сулиндак | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Нифлумовая кислота | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Пироксикам | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Лорноксикам | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Теноксикам | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Фенилбутазон | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Селективные ингибиторы ЦОГ-2 | | | | | | | | | | | | |
| Мелоксикам | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Нимесулид | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Рофекоксиб | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Целекоксиб | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Эторикоксиб | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Валдекоксиб | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

*Для лечения мигрени применяют напроксен натрия (Синфлекс).

Толметин — осторожно применяют у детей младше 12 лет (назначают при ювенильном ревматоидном артрите детям старше 2 лет).

Набуметон — безопасность применения у детей не установлена.

Сулиндак — безопасность применения у детей не установлена.

Нифлумовая кислота — не применяют у детей младше 13 лет.

Пироксикам — осторожно применяют у детей младше 14 лет (назначают при ювенильном ревматоидном артрите детям старше 6 лет).

Лорноксикам — не применяют у пациентов младше 18 лет.

Теноксикам — не применяют у детей.

Фенилбутазон — не применяют у детей младше 14 лет.

Мелоксикам — не применяют у детей младше 15 лет.

Нимесулид — данных об ограничении применения препарата у детей нет.

Рофекоксиб — безопасность применения препарата у детей не установлена.

Целекоксиб — безопасность применения препарата у пациентов младше 18 лет не установлена.

Эторикоксиб — не применяют у детей и подростков младше 16 лет.

Валдекоксиб — не применяют к пациентов младше 18 лет.

Применение во время беременности и в период лактации

Большинство производителей рекомендуют избегать приема НПВС в период беременности или назначать, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Прием НПВС в III триместре беременности может способствовать раннему закрытию артериального протока с развитием легочной гипертензии у новорожденных. Кроме того, НПВС может задерживать наступление родов (за счет токолитического действия).

Большинство НПВС проникает в грудное молоко; большая часть производителей препаратов рекомендуют при их приеме прекращать грудное вскармливание.

Аспирин — не рекомендуют использовать в I триместре беременности, грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Диклофенак — не применяют в III триместре беременности; в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка (большая часть производителей рекомендует прекращать грудное вскармливание на время лечения).

Ацеклофенак — не применяют в III триместре беременности (применение в I и II триместрах беременности и в период лактации допустимо, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка).

Ибупрофен — не применяют в III триместре беременности (применение в I и II триместрах допустимо, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода); применение при лактации для купирования боли и лихорадки допустимо, но при длительном приеме или высоких дозах (свыше 800 мг/сутки) необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания.

Напроксен — не применяют во время беременности и в период лактации.

Тиапрофеновая кислота — не применяют в I и III триместре беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Кетопрофен — не применяют в III триместре беременности (применение в I и II триместрах допустимо, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода); грудное вскармливание следует прекратить.

Декскетопрофен — не применяют во время беременности и в период лактации.

Индометацин — не применяют в III триместре беременности (может проявиться тератогенность). Способствует продлению длительности родов (обладает токолитическим эффектом). Грудное вскармливание следует прекратить (описано развитие судорог у одного младенца).

Толметин — не применяют во время беременности и в период лактации.

Набуметон — не применяют во время беременности и в период лактации.

Сулиндак — не применяют во время беременности и в период лактации.

Нифлумовая кислота — не применяют во время беременности и в период лактации.

Пироксикам — не применяют во время беременности и в период лактации.

Лорноксикам — не применяют во время беременности и в период лактации; может задержать развитие родов и ослабить родовую деятельность.

Теноксикам — не применяют во время беременности и в период лактации.

Фенилбутазон — не применяют во время беременности и в период лактации.

Мелоксикам — не применяют во время беременности и в период лактации.

Нимесулид — не применяют во время беременности и в период лактации.

Рофекоксиб — не применяют в III триместре беременности (применение в I и II триместрах допустимо, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода); грудное вскармливание следует прекратить.

Целекоксиб — не применяют в III триместре беременности (применение в I и II триместрах допустимо, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода); грудное вскармливание следует прекратить.

Эторикоксиб — безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Валдекоксиб — не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, метеоризм, запор или диарея, *редко* — эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с развитием кровотечений (см. *НПВС-гастропатия*; стр. 20); нарушение функции печени (с повышением уровня сывороточных трансаминаз). Ректальные свечи могут вызвать раздражение и эрозивное поражение слизистой оболочки прямой кишки.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль. **Индометацин** способен усугубить имеющиеся психические расстройства, депрессию, течение эпилепсии и паркинсонизма.

Со стороны системы крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также увеличение времени кровотечения, геморрагический синдром.

Со стороны выделительной системы: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит. **Тиaproфеновая кислота** может вызывать цистит и расстройство мочеиспускания.

Аллергические проявления: сыпь, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм.

Из-за того, что **аспирин** даже в небольшой дозе уменьшает выведение мочевой кислоты, ее прием может спровоцировать приступ подагры. С ее использованием также связано развитие так называемой «аспириновой триады»: эозинофильного ринита, рецидивирующего полипоза носа и гиперпластического синюита.

Внимание! Длительный прием НПВС (как традиционных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2; за исключением низких доз **аспирина**) повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Взаимодействие с другими препаратами

Антациды и средства, ощелачивающие мочу, усиливают выведение аспирина с мочой и снижают его концентрацию в крови.

Глюкокортикоиды снижают эффект аспирина.

Гризеофульвин может снизить концентрацию аспирина в крови.

Комбинация аспирина и *диуретиков* — *ингибиторов карбоангидразы* способствует накоплению ингибиторов карбоангидразы и проявлению их токсичности со стороны ЦНС и развитию метаболического ацидоза, поэтому указанной комбинации избегают.

Этанол может усилить геморрагические побочные действия аспирина и удлинить время кровотечения. Рекомендуют соблюдать интервал приема алкоголя и аспирина 12 ч.

Влияние аспирина на эффективность других лекарственных средств см. таблицу 3–6.

Таблица 3–6. Влияние аспирина на эффективность других лекарственных средств

| Лекарственные средства, действие которых аспирин может уменьшить | Лекарственные средства, действие которых аспирин может усилить |
|--|--|
| β -Блокаторы (выявлено для дозы аспирина более 1 г) | Вальпроевая кислота (аспирин вытесняет ее из связанного состояния с белком и повышает концентрацию свободной фракции в крови) |
| Пробенецид и сульфипиразон (снижает урикозурическое действие) ¹ | Гепарин (повышается риск развития кровотечений) |
| Спиринолактон (снижает натрийурез) | Инсулин |
| | Производные сульфонилмочевины ¹ (рекомендуют назначать другие средства, например сулиндак или парацетамол) |
| | Метотрексат (повышает токсичность препарата) |
| | Нитроглицерин (при применении аспирина в анальгетической дозе; отмечается также усиление подавления агрегации тромбоцитов) |

¹Указанной комбинации избегают.

Индометацин может усилить проявления побочных эффектов *галоперидола* (головокружение, спутанность сознания).

НПВС повышают концентрацию *солей лития* в крови с повышением его терапевтического и токсического действия (описано для **ибупрофена**, **индометацина**, **диклофенака**, **напроксена**, **пироксикама** и **кеторолака**; не отмечено для **аспирина** и **сулиндака**).

Ибупрофен может повысить в крови концентрацию *фенитоина*.

При одновременном применении **ибупрофена** и *такрина* описано развитие делирия.

НПВС уменьшают антигипертензивный эффект *β -блокаторов* (описано для **ибупрофена**, **индометацина**, **напроксена** и **пироксикама**; не отмечено для **сулиндака**); **индометацин** — *ингибиторов АПФ* (описано для *каптоприла* и *эналаприла*).

НПВС (**индометацин**, **ибупрофен**, **сулиндак**) снижают антигипертензивный и диуретический эффект *петлевых диуретиков*.

Описано повышение риска развития нефротоксичности при одновременном приеме НПВС и *триамтерена* (описано для **ибупрофена**, **индометацина** и **диклофенака**). Назначают с осторожностью.

Индометацин может повысить концентрацию *дигоксина* в крови у новорожденных (у взрослых данные противоречивы).

Одновременный прием **индометацина** и *дипиридамола* может вызвать задержку жидкости в организме, **индометацина** и *фенилпропаноламина* (компонента многих препаратов от простуды) — чрезмерное повышение АД (указанного сочетания избегают).

НПВС повышают риск развития кровотечений при одновременном приеме *непрямых антикоагулянтов* (риск кровотечений у пациентов старше 65 лет при одновременном приеме непрямых антикоагулянтов и НПВС возрастает в 13 раз и в 4 раза — по сравнению с приемом только НПВС или только непрямого антикоагулянта).

НПВС повышают концентрацию в крови *аминогликозидов* у новорожденных (требуется снижение дозы аминогликозидов; не отмечено для взрослых).

Одновременный прием НПВС и *циклоспорина* повышает риск развития нефротоксичности.

НПВС повышает токсичность *метотрексата* (в меньшей степени это относится к лечению ревматоидного артрита небольшими дозами метотрексата).

Сукральфат, *холестирамин* и *колестипол* нарушают всасывание и вмешиваются в энтерогапатическую циркуляцию НПВС и могут снизить их действие (одновременного приема сукральфата избегают).

Нимесулид, **рофекоксиб**, **целекоксиб** — клинически значимого взаимодействия с другими препаратами не отмечено.

Контроль

При применении НПВС следует контролировать общий анализ крови.

■ Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Алька-Зельцер (Alka-Zeltzer)

Bayer Таблетки шипучие 324 мг

Алька-Прим (Alka-Prim)

Polpharma Таблетки шипучие 330 мг

Анопирин (Anopyrin)

Slovakofarma Таблетки 400 мг (буферная форма)

Аскафф (Askaff)

Sagmel Таблетки 400 мг +
Кофеин, 32 мг

Аспекард (Aspecard)

Стирол Таблетки 100 мг

Аспиватрин (Aspivatrin)

Ватра Таблетки шипучие 250 и 500 мг

Аспирин (Aspirin)

Bayer Таблетки 500 мг
1000 — таблетки шипучие 500 мг
Кардио — таблетки
кишечнорастворимые 100 и 300 мг
С — таблетки шипучие 400 мг +
Аскорбиновая кислота, 240 мг

Комплекс — порошок шипучий для приема внутрь в виде р-ра:
Аспирин, 500 мг
Фенилэфрин, 15,58 мг
Хлорфенамин, 2 мг

Аспро-С форте (Aspro-C forte)

Roche Таблетки шипучие 500 мг +
Аскорбиновая кислота 300 мг

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)

Многие производители Таблетки 100, 250, 325, 350 и 500 мг
Таблетки шипучие 325 и 500 мг

КардиАСК (CardiASK)

Канонфарма Таблетки кишечнорастворимые 50,
100 и 300 мг

Кардиомагнил (Cardiomagnyl)

Nycomed Таблетки в оболочке 75 мг + магния
гидроксид 15,2 мг

Форте — таблетки в оболочке
150 мг + магния гидроксид 30,39 мг

Кардиопирин (Cardiopirin)

Ортат Таблетки кишечнорастворимые 100 мг

Полокард (Polocard)

Polpharma Таблетки кишечнорастворимые 75 и
150 мг

Упсарин (Upsarin)

UPSA Таблетки шипучие 500 мг

Форталгин Ц (Fortalgin C)

Lek Таблетки шипучие 400 мг +
Аскорбиновая кислота, 240 мг

HL-Cold

Sagmel Таблетки шипучие 325 мг +
Фенилпропаноламин, 15 мг
Хлорфенамин, 2 мг

HL-Pain

Sagmel Таблетки шипучие 325 мг

Жаропонижающее действие салицилатов обусловлено влиянием на терморегуляторный центр головного мозга, анальгетический и противовоспалительный эффекты связаны с блокадой синтеза провоспалительных простагландинов. Кроме того, ацетилсалициловая кислота стимулирует систему гипофиз–надпочечники и уменьшает активность гиалуронидазы.

В настоящее время ацетилсалициловой кислотой (аспирином) пользуются не только в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего средства; она нашла широкое применение в качестве антиагреганта для профилактики и лечения тромбозов (см. стр. 335). Комбинированные препараты аспирина с **парацетамолом** см. стр. 16.

Внимание! У детей и подростков младше 14 лет применение ацетилсалициловой кислоты может быть связано с развитием синдрома Рейе — острой печеночной недостаточности с рвотой, агрессивностью, которые быстро сменяются делирием и комой с декортикационной ригидностью. Лечение синдрома Рейе симптоматическое (поддержание жизненных функций), летальность составляет 20–30 %.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают после еды, обычные дозы для жаропонижения и болеутоления — по 250–1000 мг до 3–4 раз в день; детям — 100–300 мг на один прием. Максимальная суточная доза для взрослых — 8 г, для детей — 100 мг/кг. Применение так называемых «буферных» форм уменьшает вероятность проявления нежелательных реакций со стороны ЖКТ; в качестве буферных веществ используют кальция карбонат или магния гидроксид (антациды) и глицин (гастропротектор).

В небольших дозах (75–375 мг в день) аспирин применяют в качестве антиагреганта (см. стр. 335).

■ Диклофенак**Алмирал (Almiral)**

Medochemie Таблетки 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Апо-дикло (Apo-diclo)

Apotex Таблетки 25 и 50 мг

Верал (Veral)

Slovakopharma Таблетки 25 и 50 мг

Вольтарен (Voltaren)

Novartis Таблетки 25 и 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
Акти — таблетки 12,5 мг
Рапид — таблетки, покрытые сахарной оболочкой 25 и 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
Суппозитории 25, 50 и 100 мг

Вотрекс (Votrex)

Hikma 2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
Таблетки 25 и 50 мг
Таблетки ретард 100 мг

Диклак (Diclac)

Hexal Таблетки 25 и 50 мг
Таблетки ретард 100 мг

Диклобене (Diclobene)

Merckle Таблетки ретард 100 мг
Р-р для инъекций 75 мг/амп. 2 мл
Таблетки 25 и 50 мг
Суппозитории 25 и 50 мг

Диклоберл (Dicloberl)

Berlin Chemie/Menarini 2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Дикловит (Diclovitum)

Нижфарм Суппозитории 50 мг

Диклоген (Diclogen)

Agio Таблетки 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Дикломакс (Diclomaх)

Torrent Таблетки 25 и 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Дикломелан (Diclomelan)

Lannacher Таблетки 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
Суппозитории 100 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Диклонак (Diclonac)

Lupin Таблетки 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Диклонат (Diclonat)

Pliva Таблетки ретард 100 мг
Суппозитории 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Диклопол (Diclopol)

Polpharma Таблетки 25, 50 и 100 мг

Диклоран (Dicloran)

Unique Таблетки 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
СР — таблетки ретард 100 мг

Диклофен (Diclofen)

ICN Таблетки 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Диклофенак (Diclofenac)

Многие производители Таблетки 25 и 50 мг
Таблетки ретард 75, 100 и 150 мг
Суппозитории 50 и 100 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Наклофен (Naclofen)

КРКА Таблетки 50 мг
Таблетки ретард 100 мг
Суппозитории 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
Дуо — капсулы 75 мг

Ортофен (Ortofen)

Многие производители Таблетки 25 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Ортофер (Ortofer)

Брынцалов Таблетки 25 мг

Раптен (Rapten)

Hemofarm Драже 50 мг

Реводина (Rewodina)

Pliva Таблетки ретард 100 мг

Румакар (Rhumacare)

Pharmacare Таблетки 50 мг

Фелоран (Feloran)

Pharmachim 2,5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
Суппозитории 25 и 50 мг

Этифенак (Etyphenac)

Ethypharm Капсулы ретард 100 мг

Производное фенилуксусной кислоты с выраженным анальгетическим и противовоспалительным эффектом и умеренным жаропонижающим. Комбинированные препараты диклофенака с **мизопростолом** см. далее, с **парацетамолом** — на стр. 16.

Дозировка и применение

Достигает пика концентрации в плазме крови при приеме внутрь через 2–4 ч (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном использовании — через 1 ч, при внутримышечном введении — через 20 мин.

Внутрь ▶

Разовая доза для взрослых составляет 25–50 мг, кратность приема — 2–3 раза в день. Рекомендуемая

суточная доза составляет: при остеоартрите — 100–150 мг, при ревматоидном артрите — 150–200 мг (не более 225 мг), при анкилозирующем спондилоартрите — 100–125 мг. С целью обезболивания и при первичной альгодисменорее назначают по 50 мг 3 раза в день внутрь (до 200 мг в 1-й день лечения, не более 150 мг/сутки — в последующие дни).

При ювенильном ревматоидном артрите у детей старше 6 лет суточная доза составляет 2 мг/кг.

Таблетки ретард по 75 мг принимают 2 раза в день, 100–150 мг — 1 раз в сутки.

Парентерально ▶

Для лечения острой боли (в том числе в послеоперационном периоде) или купирования обострения хронического процесса вводят внутримышечно по 75 мг 1 раз в день (при выраженной боли — 2 раза в день) или внутривенно по 75 мг при необходимости через каждые 4–6 ч.

В послеоперационном периоде вводят внутривенно 25–50 мг в течение 15–60 мин, затем налаживают инфузию со скоростью 5 мг/ч. Максимальная длительность применения составляет 2 суток.

Ректально ▶

Назначают по 25 мг 2–3 раза в день, по 50 мг 2 раза в день или 100 мг 1 раз в сутки.

■ Диклофенак + мизопростол

Артротек (Arthrotek)

| | |
|---------------|---|
| <i>Searle</i> | Таблетки: Диклофенак, 50 или 75 мг Мизопростол, 200 мкг |
|---------------|---|

Мизопростол (синтетический аналог простагландина E_1 (см. подробнее стр. 439) уменьшает негативное влияние диклофенака на слизистую оболочку ЖКТ.

Противопоказания

Наличие мизопростола является противопоказанием для применения препарата во время беременности и в период лактации. Женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию.

Безопасность применения у детей не установлена.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают во время еды, не разжевывая и не размельчая, запивая достаточным количеством воды, по 1 таблетке (содержащей 50 мг диклофенака) 2–3 раза в сутки или по 1 таблетке (75 мг диклофенака) 2 раза в сутки.

■ Ацеклофенак

Аэртал (Airtal)

| | |
|-----------------------|-----------------|
| <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 100 мг |
|-----------------------|-----------------|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет по 100 мг 1–2 раза в день.

■ Ибупрофен

Адвил (Advil)

| | |
|----------------------|-----------------|
| <i>Wyeth-Lederle</i> | Таблетки 200 мг |
|----------------------|-----------------|

Апо-ибупрофен (Аpo-ibuprofen)

| | |
|---------------|----------------------------|
| <i>Apotex</i> | Таблетки 200, 300 и 400 мг |
|---------------|----------------------------|

Бонифен (Bonifen)

| | |
|-------------|-----------------|
| <i>KRKA</i> | Таблетки 200 мг |
|-------------|-----------------|

Бруфен (Brufen)

| | |
|---------------|------------------------|
| <i>Abbott</i> | Таблетки ретард 800 мг |
|---------------|------------------------|

Бурана (Burana)

| | |
|--------------|-----------------------|
| <i>Orion</i> | Таблетки 200 и 400 мг |
|--------------|-----------------------|

Ибупрофен (Ibuprofen)

| | |
|-----------------------------|----------------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 200, 400 и 600 мг |
|-----------------------------|----------------------------|

Нурофен (Nurofen)

| | |
|--------------|---|
| <i>Boots</i> | Таблетки и капсулы 200 мг Сусп. для приема внутрь 100 мг/5 мл флак. 50, 100 и 150 мл |
|--------------|---|

Профинал (Profinal)

| | |
|-------------|----------------------------|
| <i>Gulf</i> | Таблетки 200, 400 и 600 мг |
|-------------|----------------------------|

Солпафлекс (Solpaflex)

| | |
|--------------|-----------------------------------|
| <i>Glaxo</i> | Таблетки 200 мг Капсулы 300 мг |
|--------------|-----------------------------------|

Производное пропионовой кислоты с анальгетическим, противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. По силе действия сравним с напроксеном, но вызывает меньше побочных действий. Для усиления обезболивания ибупрофен комбинируют с парацетамолом (см. стр. 16). Комбинированные препараты против простуды см. на стр. 369.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 200–800 мг 3–4 раза в день, максимальная суточная доза составляет 2,4 г.

Таблетки ретард принимают в дозе 1600–2400 мг 1 раз в день (вечером или перед сном).

При ювенильном ревматоидном артрите детям с весом более 7 кг назначают по 20–40 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

При лихорадке у детей с весом более 7 кг доза составляет 20–30 мг/кг/сутки на несколько приемов. Обычная доза у детей 1–2 лет — по 50 мг 3–4 раза в день, 3–7 лет — по 100 мг 3–4 раза в день, 8–12 лет — по 200 мг 3–4 раза в день.

■ Напроксен

Апо-напроксен (Аpo-naproxen)

| | |
|---------------|---------------------------------|
| <i>Apotex</i> | Таблетки 125, 250, 375 и 500 мг |
|---------------|---------------------------------|

Напроксен (Naproxen)

Многие производители Таблетки 250, 375 и 500 мг

Синфлекс (Synflex) Таблетки напроксен натрия 275 мг
Roche (соответствует 250 мг напроксена)

Производное пропионовой кислоты, в некоторых странах, например, в Великобритании, является препаратом выбора благодаря высокой эффективности и слабой выраженности побочных действий.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Назначают по 500–1000 мг/сутки на 2 приема. Максимальная суточная доза — 1750 мг. Противовоспалительный эффект развивается спустя 1 неделю от начала лечения. Поддерживающая суточная доза составляет 500 мг.

При остром подагрическом артрите первая доза составляет 750 мг внутрь, затем назначают по 250–500 мг через каждые 8 ч в течение 2–3 суток до купирования острого приступа, после чего дозу постепенно снижают и увеличивают интервал между приемами.

При ювенильном ревматоидном артрите детям 1–5 лет назначают по 2,5–5 мг/кг/сутки на 1–3 приема; курс лечения не должен превышать 2 недель; у детей старше 5 лет суточная доза составляет 10 мг/кг.

При мигрени назначают напроксен натрия (*Синфлекс*) в начальной дозе 825 мг, затем 275–550 мг не ранее чем через 30 мин после приема первой дозы. Максимальная суточная доза составляет 1375 мг (5 таблеток). Не рекомендуют назначать *Синфлекс* детям и подросткам младше 16 лет.

■ Тиaproфеновая кислота**Сургам (Surgam)**

Hoechst Таблетки 300 мг
Суппозитории 150 и 300 мг

Производное пропионовой кислоты, по эффективности близка к напроксену, имеет несколько большее число побочных действий, чем ибупрофен, особенно со стороны системы выделения.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Назначают взрослым по 300 мг 2 раза в день.

Детям старше 3 лет назначают только внутрь (но не ректально) по 10 мг/кг/сутки на 2–3 приема.

■ Кетопрофен**Артрозиллен (Artrosilene)**

Dompe Капсулы ретард 320 мг
Суппозитории 160 мг
8 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Кетонал (Ketonal)

Lek Капсулы 50 мг
Таблетки 100 мг
Таблетки ретард 150 мг
Суппозитории 100 мг
5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

ОКИ

Dompe Гранулы: внутрь пакет 80 мг
Р-р для полоскания: флакон 150 мл
Суппозитории 60 и 160 мг

Орувель (Oruvail)

Aventis Таблетки 100 мг
Таблетки ретард 200 мг
Капсулы 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 мг
Суппозитории 100 мг

Флексен (Flexen)

CSC Капсулы 50 мг
Суппозитории 100 мг
Порошок лиоф. для инъекций: ампула 100 мг

Производное пропионовой кислоты, имеет несколько большее число побочных эффектов, чем ибупрофен. Быстро всасывается при приеме внутрь и при ректальном использовании, благодаря своей липофильности легко проникает в ЦНС и синовиальную жидкость. Для уменьшения риска развития желудочно-кишечных симптомов принимают внутрь вместе с антацидами, пищей или молоком.

Лизиновая соль кетопрофена (*Артрозиллен*, *ОКИ*) обладает нейтральным рН (7,4) и в меньшей степени раздражает желудок.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Суточная доза для взрослых составляет 100–200 мг на 2–3 приема. Противовоспалительный эффект развивается спустя 1 неделю от начала лечения. Поддерживающая доза — 150–200 мг/сутки. Капсулы ретард принимают 1 раз в день (до 2 раз в сутки).

При острой боли и дисменорее назначают по 50 мг 3 раза в день. Гранулят *ОКИ* принимают по 80 мг 3 раза в день.

Для полоскания полости рта разводят 10 мл (5 впрыскиваний) в 100 мл питьевой воды и проводят полоскания 2–3 раза в день.

Ректально ▶

Вводят 1 свечу на ночь.

При комбинированном применении (внутри и ректально) общая доза составляет 200 мг.

Детям с весом более 30 кг назначают по 60 мг 2–3 раза в день (суппозитории *ОКИ*).

Парентерально ▶

Для лечения острой боли вводят внутримышечно 100 мг однократно, затем переходят на прием препарата внутрь или назначают его ректально.

■ Декскетопрофен

Дексалгин (Dexalgin)

Berlin-Chemie/Menarini 25 — таблетки 25 мг
P-р для инъекций
50 мг/ампула 2 мл

Активный стереоизомер кетопрофена.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 12,5 мг каждые 4–6 ч или по 25 мг через 8 ч. Максимальная суточная доза 75 мг (у пожилых — 50 мг).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно по 50 мг через 8–12 ч; у пожилых, при нарушении почек и/или печени суточная доза составляет 50 мг. Рекомендуемая длительность лечения — не более 2 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

■ Индометацин

Апо-индометацин (Apo-indometacin)

Apotex Капсулы 25 и 50 мг

Индобене (Indobene)

Merckle Капсулы 25 и 50 мг

Индометацин (Indometacin)

Многие производители Таблетки 25 мг
Суппозитории 50 и 100 мг

Индомин (Indomin)

Hikma Капсулы 25 мг
Суппозитории 100 мг

Метиндол (Metindol)

ICN Драже 25 мг
Таблетки ретард 75 мг

Производное уксусной кислоты, по эффективности сравним с напроксеном, но вызывает большее число побочных эффектов (особенно со стороны ЖКТ и ЦНС).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых составляет по 25 мг 2–3 раза в день, при недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают до 50 мг 2–3 раза в день.

Пролонгированные лекарственные формы принимают 1–2 раза в день. Максимальная суточная доза 200 мг, но при длительном приеме суточная доза не должна превышать 75 мг.

Ректально ▶

Поддерживающая доза составляет по 50–100 мг 2 раза в день.

■ Толметин

Толектин (Tolectin)

Janssen-Cilag Капсулы 200 и 400 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 400 мг 3 раза в день, максимальная суточная доза — 2 г.

При ювенильном ревматоидном артрите назначают детям старше 2 лет по 15–30 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

■ Набуметон

Релафен (Relafen)

Glaxo Таблетки 500 и 750 мг

Пролекарство, в организме превращается в активный метаболит. Оказывает меньшее число побочных эффектов со стороны слизистой оболочки ЖКТ. В большей степени воздействует на циклооксигеназу типа 2, поэтому его иногда относят к селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 1 г 1 раз в день. При необходимости увеличения суточной дозы до 1,5–2 г делят ее на 2 приема.

■ Сулиндак

Клинорил (Clinoril)

Merck Таблетки 200 мг

Пролекарство, в организме превращается в активный метаболит. Оказывает меньшее число побочных эффектов со стороны слизистой оболочки ЖКТ, чем «классические» НПВС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают во время еды по 200 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 400 мг, курс лечения — 1–2 недели (при остром приступе подагры — 1 неделя).

■ Нифлумовая кислота

Доналгин (Donalgin)

Gedeon Richter Капсулы 250 мг

Нифлурил (Nifluril)

UPSA Капсулы 250 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают во время или после еды по 250 мг 3 раза в день; в тяжелых случаях суточную дозу можно увеличить до 1 г. После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза составляет 250–500 мг/сутки.

■ Пироксикам

Пирокам (Pirocam)

Merckle Таблетки 10 и 20 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл
Суппозитории 20 мг

Пирокс (Pirox)

Cipla Капсулы 10 и 20 мг

Пироксикам (Piroxicam)

Многие производители Таблетки и капсулы 10 и 20 мг
Суппозитории 20 мг
Р-р для инъекций 20 мг/ампула 1 мл

Пироксифер (Piroxifer)

Ферейн Капсулы 10 и 20 мг

Фелдорал (Feldoral)

SEDICO Капсулы 20 мг
Суппозитории 20 мг

Хотемин (Hotemin)

Egis 2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Эразон (Erason)

KRKA Капсулы 10 и 20 мг
Суппозитории 20 мг

НПВС из группы оксикамов, по эффективности сравним с напроксеном, но вызывает большее число побочных эффектов, особенно со стороны ЖКТ у пожилых. Следует избегать одновременного приема алкоголя.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Анальгетический эффект развивается через 30 мин после приема внутрь и длится сутки, противовоспалительный эффект развивается к концу первой недели. Обычная доза для приема внутрь составляет по 10–30 мг 1 раз в день, для ректального использования — по 20–40 мг 1–2 раза в сутки.

При острой боли назначают 40 мг/сутки однократно или на 2 приема, затем 20 мг/сутки в течение 7–14 дней. По этому показанию не рекомендуют назначать детям.

При подагре начальная доза составляет 40 мг 1 раз в день в первые 2 суток, затем назначают по 40 мг 1 раз в день или по 20 мг 2 раза в день в течение 4–6 суток.

При ювенильном ревматоидном артрите назначают детям старше 6 лет 5 мг (при весе тела менее 15 кг), 10 мг (16–25 кг), 15 мг (26–45 кг) или 20 мг (с весом более 46 кг) 1 раз в день.

Парентерально ▶

При остром приступе боли вводят внутримышечно 20–40 мг 1 раз в день, после его купирования переходят на прием препарата внутрь.

■ Лорноксикам

Ксефокам (Xefocam)

Nucomed Таблетки 4 и 8 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 8 мг

Ксефокам **Рapid** — таблетки 8 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная доза составляет по 4–8 мг 2–3 раза в день. При необходимости получения быстрого анальгетического эффекта назначают 16 мг, в первые сутки доза может составить 32 мг. При длительном приеме суточная доза не должна превышать 16 мг.

При нарушении функции почек и печени, у лиц пожилого возраста, при массе тела менее 50 кг и после тяжелой операции применяют не более 8 мг/сутки (по 4 мг 2 раза в день).

Парентерально ▶

Вводят взрослым старше 65 лет внутримышечно или внутривенно по 8 мг максимально до 2 раз в день.

■ Теноксикам

Окситен (Oxiten)

Grand Medical Таблетки 20 мг
Пор. лиоф. для инъекций: флакон 20 мг

Тилкотил (Tilcotil)

Teva Таблетки 20 мг
Суппозитории 20 мг

НПВС из группы оксикамов, по эффективности сравним с напроксеном. Применяют 1 раз в сутки.

Дозировка и применение

Внутрь / ректально ▶

Назначают взрослым внутрь или ректально 1 раз в день по 20 мг (желательно в одно и то же время); противовоспалительный эффект развивается спустя неделю. Поддерживающая доза составляет 10 мг/сутки.

При остром приступе подагры назначают по 40 мг (2 таблетки или 2 свечи) 1 раз в день в первые 2 суток, затем по 20 мг/сутки в течение 5 дней. При остром болевом синдроме назначают 20–40 мг 1 раз в сутки (парентерально или внутрь) до прекращения болей.

При альгодисменорее принимают 20 мг 1 раз в день до начала или во время менструального цикла.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно по 20 мг 1 раз в день в течение 2 суток, затем переходят на прием внутрь или использование ректально.

■ Фенилбутазон + аминофеназон

Реопирин (Rheopyrin)

Gedeon Richter Драже:
Фенилбутазон 125 мг
Аминофеназон 125 мг
Ампула 5 мл:
Фенилбутазон 750 мг
Аминофеназон 750 мг

НПВС с сильным противовоспалительным действием, но обладает большим количеством побочных

действий. Применение ограничено лечением анкилозирующего спондилоартроза и условиями стационара.

Взаимодействие с другими препаратами

Фенилбутазон является индуктором микросомальных ферментов и в значительной степени связывается с белками плазмы, таким образом, вступает во взаимодействие со многими лекарственными средствами. Описано повышение концентрации *непрямых антикоагулянтов* и *фенитоина* при одновременном применении фенилбутазаона (рекомендуют применять другие НПВС), а также производных *сульфонилмочевины*; снижение концентрации *дигитоксина*.

Барбитураты снижают действие фенилбутазаона.

Дозировка и применение

Принимают внутрь по 4–6 драже в день. Парентерально вводят при остро выраженном болевом синдроме 5 мл ежедневно или через день. Курс лечения — не более 1 недели.

Детям 7–14 лет (только в исключительных случаях и в условиях стационара) назначают внутрь по $\frac{1}{2}$ –1 драже 3 раза в день или внутримышечно по 0,5–1 мл ежедневно или через день.

■ Фенилбутазон + дексаметазон + цианокобаламин

Амбене (Ambene)

| | |
|----------------|--|
| <i>Merckle</i> | Комплект из 2 ампул (или готовых шприцов): |
| | ✓ раствор А (2 мл) — Фенилбутазон, 375 мг Дексаметазон, 3,32 мг Натрия салициламидацетат, 150 мг Лидокаин 4 мг |
| | ✓ раствор В (1 мл) — Цианокобаламин, 2,5 мг Лидокаин, 2 мг |

Показания

Кратковременный курс лечения суставного синдрома, а также неврита, невралгии и радикулита.

Противопоказания

Кроме общих противопоказаний к назначению НПВС, существуют индивидуальные противопоказания: вирусная инфекция (в т.ч. герпетическая, ветряная оспа и т. д.), системный микоз, глаукома, угнетение функции костного мозга, миастения, системная красная волчанка, ревматическая полимиалгия, панкреатит, стоматит, выраженные нарушения функции почек, печени и щитовидной железы, а также старческий возраст.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Перед инъекцией в шприц набирают сначала раствор А, затем раствор В. Активные вещества препа-

рата потенцируют действие друг друга. Вводят препарат глубоко в мышцу 1 раз в сутки или через день (не более 3-х инъекций в неделю). При необходимости продолжения лечения интервал между курсами должен составлять не менее нескольких недель.

Инъекции мало болезненны из-за наличия в составе растворов лидокаина.

НПВС — селективные ингибиторы ЦОГ-2

Селективное подавление активности фермента циклооксигеназы типа 2 вызывает нарушение синтеза простагландинов в очаге воспаления, но при этом мало влияет на содержание простагландинов в слизистой желудка и в бронхах. Таким образом, селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают терапевтическое противовоспалительное действие и реже вызывают побочные реакции со стороны слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и бронхоспазм.

К селективным ингибиторам ЦОГ-2 относят **мелоксикам**, **нимесулид**, **рофекоксиб**, **целекоксиб**, **эторикоксиб** и **валдекоксиб**, а также **парекоксиб** (см. стр. 19) и **набуметон** (стр. 28).

Предупреждение

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается повышенным риском развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта. Это связано с тем, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают ЦОГ-2-зависимый синтез эндотелиоцитами простагландина I₂ (простациклина), угнетающего агрегацию тромбоцитов. При этом ЦОГ-1-зависимый синтез тромбоцитами тромбоксана, повышающего агрегацию тромбоцитов, не снижается. Таким образом, нарушается соотношение тромбоксан/простациклин в сторону преобладания тромбоксана, что способствует повышению агрегации тромбоцитов и увеличению риска тромбозов.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не являются препаратами 1-го ряда при лечении ревматоидного артрита и остеоартроза. Их назначают вместо неселективных НПВС только при наличии высокого риска развития НПВС-гастропатии (см. стр. 20) и после оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с ИБС, цереброваскулярной патологией, сердечной недостаточностью и поражением периферических артерий. Осторожность следует соблюдать при назначении этих препаратов пациентам с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, как и неселективные НПВС, противопоказаны при обострении язвенной болезни.

■ Мелоксикам

Актамелокс (Actamelox)

Actavis Таблетки 7,5 и 15 мг

Мелоксам (Meloksam)

Polfa Таблетки 7,5 и 15 мг

Мелоксипол (Meloxipol)

Cipla Таблетки 7,5 и 15 мг

Мелокс (Melox)

Medochemie Таблетки 7,5 и 15 мг

Мовалис (Movalis)

Boehringer Р-р для инъекций 15 мг/ампула 1,5 мл
Суппозитории 7,5 и 15 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 7,5–15 мг 1 раз в день; максимальная суточная доза — 15 мг.

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят только в первые дни лечения, затем переходят на прием препарата внутрь. Вводят 1 раз в день 7,5–15 мг. Максимальная суточная доза при комбинированном приеме составляет 15 мг.

Ректально ▶

Назначают только взрослым, доза составляет 7,5–15 мг 1 раз в сутки.

■ Нимесулид

Апонил (Aponil)

Medochemie Таблетки 100 мг

Ауроним (Auronim)

Aurobindo Таблетки 100 мг

Месулид (Mesulid)

Helsinn Таблетки 100 мг
Гранулы для р-ра внутрь 100 мг

Найз (Nise)

Dr.Reddys Таблетки 50 и 100 мг
Суспензия внутрь 50 мг/5 мл

Нимегесик (Nimegesic)

Alembic Таблетки 100 мг

Нимесил (Nimesil)

Menarini Гранулы для суспензии внутрь 100 мг

Нимесол (Nimesol)

Grand Medical Таблетки 100 мг

Нимесулид (Nimesulid)

MaxPharma Таблетки кишечнорастворимые 100 мг

Нимика (Nimica)

Cipla Таблетки 50 и 100 мг
Суспензия внутрь 50 мг/5 мл флакон 30 мл

Нимулид (Nimulid)

Rapasea Таблетки 100 мг
Суспензия внутрь 50 мг/мл флакон 60 мл

Пролид (Prolid)

Protech Таблетки 100 мг

Флолид (Flolid)

Pharmaceutico Таблетки 100 мг
Гранулы 100 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают после еды взрослым по 100 мг 2 раза в день, детям — по 1,5 мг/кг массы тела 2–3 раза в день.

■ Нимесулид + дицикломин

Диган (Digan)

CNS Таблетки:
Нимесулид, 100 мг
Дицикломин, 20 мг

Комбинированный препарат, содержащий НПВС из группы ингибиторов ЦОГ-2 и спазмолитик. Противопоказан при глаукоме, выраженном нарушении функции почек, печеночной недостаточности и при язвенном поражении ЖКТ.

Не назначают во время беременности и в период лактации, а также детям младше 6 лет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 1–2 таблетке 3–4 раза в день, детям старше 6 лет — по 1/2 таблетки 3–4 раза в день.

■ Рофекоксиб

Виокс (Vioxx)

Merck Таблетки 12,5 и 25 мг

Рофил (Rofil)

Pharmacare Таблетки 25 и 50 мг

Внимание! Фирма *Merck* в 2004 году отозвала препарат Виокс с рынка из-за неблагоприятного профиля сердечно-сосудистых осложнений.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым при остеоартрите по 12,5 мг 1 раз в день. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 25 мг.

При болевом синдроме и первичной дисменорее доза составляет 50 мг 1 раз в день, в дальнейшем дозу уменьшают до 25 мг/сутки. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 50 мг.

■ Целекоксиб

Ранселекс (Ranselex)

Ranbaxy Капсулы 100 и 200 мг

Целебрекс (Celebrex)

Searle Капсулы 100 и 200 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым в дозе 200–400 мг/сутки на 1–2 приема. Пожилой возраст и нарушение функции почек и печени не требуют коррекции дозы.

■ Эторикоксиб

Аркоксия (Arcoxia)

Merck Таблетки 30, 60, 90 и 120 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 16 лет при остеоартрите 30 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 60 мг/сут; при ревматоидном артрите доза составляет 90 мг/сут, при приступе подагры максимальная суточная доза составляет 120 мг (принимают ее максимально 8 дней).

■ Валдекоксиб

Бекстра (Bextra)

Searle Таблетки 10, 20 и 40 мг

Активный метаболит парекоксиба.

Внимание! В 2005 году валдекоксиб был изъят с рынка США в связи с риском развития аллергических осложнений (экссфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона, ангионевротический отек). Он противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к сульфаниламидам. В настоящее время его применение приостановлено.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 10 мг 1 раз в сутки, при альгодисменорее дозу можно увеличить до 20 мг 2 раза в сутки.

НПВС для наружного применения

Показания

- Посттравматическое воспаление сухожилий, связок, мышц и суставов.
- Ограниченные формы ревматических заболеваний мягких тканей (тендовагинит, бурсит, периартрит).
- Остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Покраснение, зуд, жжение, сыпь в месте применения.

При нанесении препарата на значительную площадь нельзя исключить проявления системных побочных эффектов.

Дозировка и применение

Наружные формы НПВС (см. таблицу 3–7) нано-

сят на кожу и слегка втирают 2–4 раза в сутки. Не наносят на измененные участки кожи; избегают попадания на открытые раны и слизистые оболочки, особенно в глаза.

Комбинированный препарат **индометацина и троксевазина** см. стр. 310.

Таблица 3–7. Наружные формы НПВС

| Препарат, производитель | Форма выпуска |
|---|--|
| Диклофенак | |
| Алмирал (Almiral) <i>Medochemie</i> | 1 % гель в тубе 25 г |
| Артрекс (Artrex) <i>Abbott</i> | 1 % гель в тубах 50 и 100 г |
| Вольтарен (Voltaren) <i>Novartis</i> | 1 % эмульгель в тубах 20 и 50 г |
| Диклобене (Diclobene) <i>Merckle</i> | 1 % гель в тубах 40 и 100 г |
| Диклоген (Diclogen) <i>Agio</i> | 1 % гель в тубе 30 г |
| Диклоран (Dicloran) <i>Unique</i> | 1 % гель в тубе 20 г |
| | Плюс — гель в тубах 30 г (1 % диклофенака, а также ментол и метилсалицилат) |
| Диклофенак (Diclofenac) <i>Многие производители</i> | 1 и 5 % мазь в тубе 30 г |
| Диклофенакол (Diclofenacol) <i>Huperion</i> | 1 % гель в тубах 20 г |
| Наклофен (Naclofen) <i>KRKA</i> | 1 % гель в тубе 60 г |
| Ортофен (Ortofen) <i>Многие производители</i> | 2 % мазь в тубе 30 г |
| Ортофер (Ortofer) <i>Брынцалов</i> | 2 % мазь в тубах 20 и 30 г |
| Румакар (Rhumacare) <i>Pharmacare</i> | 1 % гель в тубах 50 г |
| Фелоран (Felorан) <i>Pharmacia & Upjohn</i> | 1 % гель в тубе 60 г |
| Ибупрофен | |
| Долгит (Dolgit) <i>Pro.Med</i> | 5 % крем в тубах 20, 50 и 100 г |
| Ибутоп (Ibutop) <i>Dolorgiet</i> | 5 % гель в тубах 20, 50 и 100 г |
| Солпафлекс (Solpaflex) <i>Glaxo</i> | 5 % гель в тубах 4, 30, 50 и 100 г |
| Индометацин | |
| Индобене (Indobene) <i>Merckle</i> | 1 % гель в тубах 50 и 100 г |
| Индометацин (Indometacin) <i>Многие производители</i> | 5 и 10 % гель в тубе 40 г |
| Метиндол (Metindol) <i>Glaxo</i> | 5 % гель в тубе 30 г |
| Кетопрофен | |
| Артрозиллен (Artrosilene) <i>Dompe</i> | 5 % гель в тубе 30 г |
| | 15 % спрей баллон 25 мл |

| Препарат, производитель | Форма выпуска |
|---|-------------------------------|
| Быструмгель <i>Акрихин</i> | 2,5 % гель в тубах 30 и 50 г |
| Кетонал (Ketonal) <i>Lek</i> | 5 % крем в тубах 30 и 50 г |
| Орувель (Oruvail) <i>Aventis</i> | 2,5 % гель в тубах 30 и 60 г |
| Фастум (Fastum) <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | 2,5 % гель в тубах 30 и 50 г |
| Флексен (Flexen) <i>CSC</i> | 2,5 % гель в тубах 30 и 50 г |
| Нифлумовая кислота | |
| Нифлугель (Niflugel) <i>UPSA</i> | 2,5 % гель в тубе 60 г |
| Пироксикам | |
| Пирокс (Pirox) <i>Cipla</i> | 0,5 % гель в тубах 30 г |
| Ревмадор (Rheumador) <i>Slovakofarma</i> | 0,5 % гель в тубах 58 г |
| Финалгель (Finalgel) <i>Boehringer</i> | 0,5 % гель в тубе 35 г |
| Хотемин (Hotemin) <i>Egis</i> | 1 % мазь в тубе 50 г |
| Эразон (Erason) <i>KRKA</i> | 1 % крем или гель в тубе 35 г |
| Фенилбутазон | |
| Бутадион (Butadion) <i>Gedeon Richter</i> | 5 % мазь в тубе 20 г |
| Нимесулид | |
| Найз (Nise) <i>Dr.Reddys</i> | 1 % гель в тубах 20 г |
| Этофенамат | |
| Ревмон гель (Rheumon gel) <i>Bayar</i> | 5 % гель в тубе 50 г |
| Этогель (Etogel) <i>KRKA</i> | 5 % гель в тубе 40 г |

Глава 4

Спазмолитики

В тех случаях, когда боль вызвана спазмом гладкой мускулатуры (кишечная, почечная и печеночная колики, спазм сосудов головного мозга), для обезболивания назначают спазмолитические средства (**М-холинолитики** и **миотропные спазмолитики**). Целесообразно сочетать их с ненаркотическими или наркотическими анальгетиками. Спазмолитики входят в состав некоторых обезболивающих комбинированных препаратов.

Применение спазмолитиков для лечения заболеваний ЖКТ (**альверин, мебеверин, отилоний, пинаверий**) см. стр. 444, при нарушении функции мочевого пузыря (**оксибутинин, пропиверин, толтеродин, треспий**) — стр. 487, при артериальной гипертонии — стр. 298.

М-холинолитические спазмолитики

Блокада М-холинорецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей. Кроме того, отмечается снижение секреции слюнных, желудочных, бронхиальных и потовых желез и поджелудочной железы, учащается частота сердечных сокращений.

Показания

Кишечная, печеночная (желчная) и почечная колика, пилороспазм.

Кроме того, **атропин** применяют для премедикации перед анестезией (см. стр. 152), для купирования ваготонического эффекта наркотических анальгетиков (в частности, **морфина**), а также при брадиаритмии (стр. 260), в офтальмологической практике (стр. 929) и при отравлении фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ; стр. 938).

Гиосцин применяют для профилактики и лечения спазма во время проведения инструментальных методов исследования, а также при дисменорее.

Противопоказания

Гиперчувствительность, глаукома, обструктивные заболевания кишечника и мочевыводящих путей, паралитическая кишечная непроходимость, язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и другие заболевания, при которых нежелательны холинолитические эффекты.

Гиосцин осторожно назначают во время беременности (особенно в I триместре), безопасность применения в период лактации не установлена. Детям не вводят парентерально. Избегают назначения гиосцина при порфирии.

Побочные действия

Тахикардия, снижение артериального давления, одышка, атония кишечника, задержка мочи, сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, эйфория, возбуждение, судороги.

■ Атропин

Атропина сульфат (*Atropini sulfatis*)

Многие 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
производители

Натуральный алкалоид многих растений семейства пасленовых (белены, дурмана, красавки).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

В качестве спазмолитического средства вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно по 1 мл 0,1 % раствора.

■ Гиосцина бутилбромид

Бускопан (*Buscopan*)

Boehringer Таблетки 10 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
Суппозитории 10 мг

Полусинтетическое производное натурального алкалоида гиосциамина. Оказывает мощное спазмолитическое действие (может превосходить дротаверин и папаверин), вызывает меньше холинолитических побочных действий, чем атропин.

Дозировка и применение

Внимание! Имеются широкие индивидуальные различия чувствительности к гиосцину — описаны возбуждение и галлюцинации при приеме обычных доз у отдельных пациентов.

При применении гиосцина избегают одновременного употребления алкоголя.

Лицам, деятельность которых требует повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность.

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 10 мг 3 раза в день, при необходимости дозу повышают до 20 мг 4 раза в сутки.

Детям младше 6 лет не следует превышать дозу по 10 мг 3 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно при острых спастических болях или спазмах во время диагностических процедур 20 мг, при необходимости через 30 мин введение можно повторить.

Ректально ▶

Взрослым и детям старше 6 лет по 1–2 суппозитория до 3 раз в сутки.

■ Платифиллин

Платифиллина гидротартрат (*Platyphillini hydrotartratis*)

Многие 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
производители

Натуральный алкалоид, лучше переносится, чем атропин.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно по 1–2 мл 0,2 % раствора 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза для взрослых — 10 мг, суточная — 30 мг.

Разовая доза для детей составляет 200–300 мкг в зависимости от возраста.

Миотропные спазмолитики

Миотропные спазмолитики понижают тонус и уменьшают сократительную активность гладких мышц и сосудов различных внутренних органов, оказывая, таким образом, сосудорасширяющее и спазмолитическое действие, которое опосредовано через ингибирование фосфодиэстеразы, активацию аденилатциклазы или блокаду аденозиновых рецепторов.

Показания

- Кишечная, почечная и печеночная (желчная) колика, спастический колит, кардиоспазм, пилороспазм.
- Стенокардия, спазм сосудов головного мозга — **дротаверин, папаверин**.
- Дисциркуляторная энцефалопатия, нарушение периферического кровообращения — **дротаверин + никотиновая кислота**.
- Профилактика и лечение спазма во время проведения инструментальных методов исследования.
- Необходимость ослабления сокращений матки и снятия спазма шейки матки в акушерской практике — **дротаверин, папаверин**.
- Дисменорея — **дротаверин**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Дротаверин — глаукома, аденома предстательной железы.

Папаверин — АВ блокада, глаукома, нарушение функции печени, угнетение дыхания, пожилой возраст (существует риск развития гипертермии).

Бенциклан — почечная недостаточность, выраженное нарушение функции печени, дыхательная недостаточность, тахикардия.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Дротаверин — осторожно применяют во время беременности и в период лактации. Назначают детям.

Папаверин — не назначают детям младше 6 лет, безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Бенциклан — не применяют во время беременности, в период лактации, а также у пациентов старше 18 лет.

Побочные действия

Дротаверин может вызвать головокружение, сердцебиение, чувство жара, усиление потоотделения. При внутривенном введении возможно развитие коллапса, АВ блокады, появление сердечной аритмии и угнетение дыхания.

Папаверин в большой дозе снижает возбудимость миокарда и замедляет внутрисердечную проводимость, вызывая, таким образом, АВ блокаду и желудочковую экстрасистолию. Кроме того, возможны артериальная гипотензия, запор, сонливость, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

Бенциклан вызывает головокружение, общую слабость, возбуждение, нарушение сна, тремор, сухость во рту, тошноту, анорексию, диарею, тахикардию, лейкопению, преходящее повышение активности трансаминаз. В терапевтических дозах практически не влияет на артериальное давление, при превышении дозы возможны артериальная гипотензия и психомоторное возбуждение.

■ Дротаверин

Беспа (Bezpa)

Wockhardt Таблетки 40 мг

Веро-дротаверин (Vero-drotaverine)

Верофарм Таблетки 40 мг

Дроверин (Droverine)

Многие производители Таблетки 40 мг
2 % р-р для инъекций: ампулы 2 мл

Дротаверин (Drotaverin)

Многие производители Таблетки 40 мг
Форте — таблетки 80 мг

Но-шпа (No-spa)

Chinoin Таблетки 40 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 2 мл
Форте — таблетки 80 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 4 мл

Нош-бра (Nosh-bra)

Ферейн Таблетки 40 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Спазмол (Spasmol)

ICN Таблетки 40 мг

Спазоверин (Spazoverin)

Shreya Таблетки 40 и 80 мг
2 % р-р для инъекций: ампулы 1 и 2 мл

Спаковин (Spacovin)

MJ Biopharm Таблетки 40 и 80 мг
2 % р-р для инъекций: ампулы 1 и 2 мл

Комбинированный препарат с дротаверином см. стр. 7, применение в акушерской практике — стр. 508.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Взрослым назначают по 40–80 мг 3 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно и внутривенно по 2–4 мл 1–3 раза в день.

Детям младше 6 лет назначают по 10–20 мг 1–2 раза в день, 6–12 лет — по 20 мг 1–2 раза в день.

■ Дротаверин + никотиновая кислота

Никошпан (Nicospan)

Chinoin Таблетки:
Дротаверин, 78 мг
Никотиновая кислота, 22 мг

Комбинированный препарат оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее и гиполлипидемическое действие, улучшает микроциркуляцию и коллатеральное кровообращение.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Взрослым назначают по 1 таблетке 3 раза в день.

■ Папаверин

Папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum)

Многие производители Таблетки 40 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Внимание! При быстром внутривенном введении возможно развитие АВ блокады и нарушение сердечного ритма.

Комбинированные препараты с папаверином смотри стр. 15 и 298.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Взрослым назначают по 40 мг 3–5 раз в день; высшая суточная доза составляет 600 мг.

Парентерально ▶

Подкожно и внутримышечно вводят по 20–40 мг 2–4 раза в день, внутривенно — по 20 мг.

Разовая доза для детей составляет 5–40 мг в зависимости от возраста.

Ректально ▶

По 1 суппозиторию 2–3 раза в день.

■ Бенциклан

Галидор (Halidor)

Egis Таблетки 100 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Миотропный спазмолитик с умеренным седативным действием.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Разовая доза составляет 100–200 мг; суточная — 300–500 мг.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно и внутривенно по 50–100 мг 1–2 раза в день.

Глава 5

Антимигреневые аналгетики

Мигрень считают наследственным заболеванием, которое обусловлено нарушением регуляции тонуса мозговых сосудов и проявляется периодическими головными болями.

Выделяют *классическую мигрень* (с аурой, зрительными расстройствами, односторонней пульсирующей головной болью, тошнотой и рвотой), *обычную мигрень* (без ауры и зрительных расстройств) и *кластерную головную боль* (рецидивирующие ночные боли, чаще у молодых мужчин). Приступ мигрени, продолжающийся более 72 ч несмотря на общепринятое лечение, называют мигренозным статусом.

Острый приступ мигрени

При развитии острого приступа начинают лечение как можно раньше. Обычно назначают внутрь ненаркотический анальгетик: **аспирин** 500–1000 мг, **парацетамол** до 1 г или комбинированный препарат, содержащий ненаркотический анальгетик, кофеин и фенобарбитал (см. стр. 15–17). При выраженном болевом синдроме принимают комбинированный препарат, содержащий кодеин, ненаркотический анальгетик, а также кофеин и некоторые другие средства (см. стр. 6–7). Так как для мигрени характерны тошнота и рвота, то даже если принятый внутрь препарат не удаляется с рвотными массами, его всасывание нарушено. В качестве симптоматических противорвотных средств используют **метоклопрамид** (внутрь или, в тяжелых случаях, внутримышечно), **домперидон** и **фенотиазины** (см. стр. 106). Комбинированные препараты ненаркотических анальгетиков и противорвот-

ных средств представлены в таблице 5–1. Если развитие приступа было спровоцировано эмоциональным стрессом, можно использовать транквилизаторы (в частности, **бензодиазепины**; см. стр. 50).

Если острый приступ не поддается общепринятому лечению, назначают специфические антими́греновые препараты, например, **агонисты 5-HT₁ рецепторов** («триптаны») и **эрготамин и его производные**. При мигренозном статусе может быть эффективным введение **дексаметазона** (см. стр. 571).

Профилактика мигрени

Медикаментозная профилактика мигрени показана при неэффективности нелекарственных мероприятий (диеты, изменения режима нагрузок). Женщинам при использовании оральных контрацептивов бывает достаточно их отмены. В качестве профилактических средств можно использовать **ненаркотические анальгетики** (см. стр. 13), а также **β-блокаторы**, **пизотифен**, **ципрогептадин** (см. стр. 386) и некоторые другие препараты.

Во время беременности профилактическое лечение мигрени не проводят.

Полагают, что блокада β-адренорецепторов не относится к первичным механизмам, обеспечивающим терапевтическое действие при мигрени. Некоторые β-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ацебутолол, окспренолол, пиндолол) неэффективны для профилактики заболевания. Для профилактики мигрени применяют пропранолол, надолол, тимолол, метопролол и атенолол.

По достижении клинического эффекта (предупреждение приступов) через 6 месяцев следует попытаться отменить препарат. При отсутствии эффекта через 4–6 недель приема препарат отменяют.

Основные противопоказания к назначению β-блокаторов — бронхообструктивный синдром, нару-

Таблица 5–1. Комбинированные препараты, содержащие ненаркотические анальгетики и противорвотные средства

| Торговое название, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|---|--|--|
| Домперамол (Domperamol) <i>Servier</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Домперидон, 10 мг | Принимают 2 таблетки в начале приступа, затем при необходимости прием повторяют через 4 ч (максимально 8 таблеток/сутки) |
| МиграМакс (MigraMax) <i>Elan</i> | Саше: Ацетилсалициловая кислота, 900 мг Метоклопрамид, 10 мг | Взрослые старше 20 лет принимают 1 саше в начале приступа, при необходимости прием повторяют через 2 ч (максимально 3 саше/сутки) |
| Парамакс (Paramax) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки и саше: Парацетамол, 500 мг Метоклопрамид, 5 мг | Взрослые принимают 2 саше в начале приступа, при необходимости прием повторяют через 4 ч (максимально 6 таблеток или саше/сутки). У подростков 12–19 лет используют 1/2 взрослой дозы |

шение сердечной проводимости, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, нарушение периферического кровообращения, беременность; осторожно назначают при феохромоцитоме и сахарном диабете (подробнее см. стр. 263).

Пропранолол назначают в начальной дозе 20–40 мг 2–3 раза в день, постепенно увеличивают ее до достижения терапевтического эффекта. Обычно эффективна доза 160–240 мг/сутки.

Надолол — максимальная суточная доза при профилактике мигрени оставляет 120 мг/сутки на 1 прием.

Тимолол назначают по 10 мг 2 раза в день; максимальная суточная доза — 30 мг.

Метопролол назначают 100–200 мг/сутки на 2 приема.

Атенолол — 50 мг 1 раз в день; при необходимости через 1 неделю дозу можно увеличить вдвое.

Для профилактики приступов мигрени применяют также **амитриптилин** 10 мг 1 раз в день на ночь (при необходимости дозу повышают до 50–75 мг на один прием на ночь), **вальпроевую кислоту** (по 300 мг 2 раза в день) или **топирамат** (в дозе 50–100 мг/сутки). Могут быть также эффективны **ницерголин**, **циннаризин** и комбинированный препарат **пирacetam + циннаризин** (см. стр. 129), **сульпирид** (стр. 82), а также **блокаторы кальциевых каналов** (стр. 275).

Клонидин (клофелин) для профилактики приступов мигрени в настоящее время почти не используют из-за выраженности побочных действий.

Кластерная головная боль

Кластерная головная боль редко поддается лечению ненаркотическими анальгетиками. При развитии острого приступа может быть эффективно парентеральное введение **суматриптана**, для профилактики назначают **пизотифен**, **соли лития** (см. стр. 86) или **верапамил** (см. стр. 276); коротким курсом возможно применение **эрготамина и его производных**.

Агонисты 5-НТ₁ рецепторов

Селективные агонисты 5-НТ₁ рецепторов («триптаны») возбуждают 5-гидрокситриптаминовые (серотониновые) рецепторы типа 1_B и 1_D, вызывая вазоконстрикцию и угнетая высвобождение нейропептидов. На адренергические, дофаминергические, мускариновые и бензодиазепиновые рецепторы эти вещества существенно влияния не оказывают. Их применяют для купирования острого приступа мигрени, который плохо поддается лечению обычными средствами.

Показания

Купирование острого приступа мигрени.

Суматриптан вводят подкожно при кластерной мигрени.

Не применяют с профилактической целью и не комбинируют с другими антимигреновыми средствами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- ИБС, стенокардия (в т. ч. Принцметал), инфаркт миокарда, некупированная артериальная гипертензия.
- Выраженное нарушение функции печени и почек.
- Базилярная, офтальмоплегическая и гемиплегическая мигрень.

Алмотриптан, **наратриптан**, **ризатриптан**, **суматриптан**, **элетриптан** — не применяют при заболеваниях периферических сосудов и наличии ишемического инсульта в анамнезе.

Золмитриптан — не применяют при синдроме *WPW*, сердечной тахикардии, связанной с наличием дополнительных путей проведения.

Осторожно применяют у пожилых, а также при наличии гиперчувствительности к сульфаниламидам.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Данных о вызываемых врожденных дефектах нет, однако безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена. Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. В период лактации назначают с осторожностью.

Селективные агонисты 5-НТ₁ рецепторов не применяют у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Повышение артериального давления, тахикардия, чувство тяжести и сдавления в горле, шее, конечностях, спазм коронарных сосудов, преходящие признаки ишемии миокарда, а также тошнота и рвота.

Золмитриптан — головокружение, сухость во рту, сонливость (особенно в высоких дозах; следует отказаться от работы, требующей повышенного внимания), астения, мышечная слабость, парестезии.

Наратриптан — расстройство зрения, тахи- или брадикардия.

Суматриптан — описано развитие судорог, тахи- или брадикардии, артериальной гипотензии, нарушение печеночных функциональных тестов, эритема в месте инъекции.

Взаимодействие с другими препаратами

Не назначают агонисты 5-НТ₁ рецепторов в ближайшие 24 ч после использования *производных эрготамина*; препараты эрготамина применяют не ранее, чем через 2 ч после приема агонистов 5-НТ₁ рецепторов.

При одновременном применении селективного ингибитора моноаминоксидазы (МАО) *моклобемида* и агонистов 5-НТ₁-серотониновых рецепторов

возрастает риск нейротоксичности; одновременного применения моклобемида с суматриптаном и ризатриптаном избегают, дозу золмитриптана снижают.

■ Алмотриптан

Алмогран (Almogran)
Lundbeck Таблетки 12,5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 12,5 мг как можно скорее после начала приступа, при недостаточном эффекте указанную дозу можно повторить через 2 ч (при отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует). Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

■ Золмитриптан

Зомиг (Zomig)
AstraZeneca Таблетки 2,5 мг
Rapimelt — таблетки растворимые 2,5 мг (под язык)

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 2,5 мг как можно скорее после начала приступа, при необходимости указанную дозу можно повторить через 2 ч (при отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует; при недостаточном эффекте вторую дозу повышают до 5 мг). Максимальная суточная доза — 15 мг.

Действие начинается через 15–20 мин после приема и достигает максимума через 1 ч.

■ Наратриптан

Нарамиг (Naramig)
Glaxo Таблетки 2,5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 2,5 мг как можно скорее после начала приступа, при недостаточном эффекте указанную дозу можно повторить через 2 ч (при отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует). Максимальная суточная доза составляет 5 мг.

При почечной или печеночной недостаточности максимальная суточная доза составляет 2,5 мг, при выраженной почечной или печеночной недостаточности применение препарата противопоказано.

■ Ризатриптан

Максалт (Maxalt)
Merck Таблетки 5 и 10 мг
Рapidиск — таблетки растворимые 10 мг (под язык)

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 10 мг как можно скорее после начала приступа, при недостаточном эффекте указанную дозу можно повторить через 2 ч (при отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует). Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

У пациентов, которые принимают **пропранолол**, следует использовать $\frac{1}{2}$ от указанной дозы, причем не следует принимать ризатриптан в ближайшие 2 ч после приема пропранолола.

■ Суматриптан

Амигренин (Amigrenin)
Верофарм Таблетки 50 и 100 мг
Имигран (Imigran)
Glaxo Таблетки 50 и 100 мг
Назальный спрей 10 и 20 мг/доза флакон 2 и 6 доз
Р-р для инъекций шприц 20 мг/0,5 мл
Сумамигрэн (Sumamigren)
Polpharma Таблетки 50 и 100 мг

Назначают как для купирования, так и для профилактики частых приступов мигрени, однако не рекомендован для длительного использования. Действие развивается через 10 мин после подкожной инъекции, через 15 мин — после впрыскивания назального спрея и через 20–30 мин — при приеме внутрь (максимум — через 1 ч). Наибольший эффект отмечен при применении на высоте приступа.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная разовая доза составляет 50–100 мг. При отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует; при недостаточном эффекте можно принять препарат повторно (с интервалом не менее 2 ч). Максимальная суточная доза — 300 мг.

Парентерально ▶

|| **Внимание!** Не вводят внутривенно (способен вызывать спазм коронарных артерий).

Вводят подкожно 6 мг (при помощи аутоинъектора), можно повторить введение через 1 ч (максимальная суточная доза составляет 12 мг).

Интраназально ▶

Вводят 1 дозу (10–20 мг) в 1 носовую ход, повторное применение возможно не ранее, чем через 2 ч. Максимальная суточная доза — 40 мг.

■ Элетриптан

Релпакс (Relpax)
Pfizer Таблетки 20, 40 и 80 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают 40 мг как можно скорее после начала приступа, при необходимости указанную дозу можно повторить через 2 ч (при отсутствии эффекта от первой дозы принимать препарат повторно не следует; при недостаточном эффекте вторую дозу повышают до 80 мг). Максимальная суточная доза — 80 мг.

Эрготамин и его производные

Эрготамин является частичным агонистом и антагонистом (в зависимости от расположения) серотониновых, дофаминовых и α -адренергических рецепторов, суживая периферические и краниальные сосуды и угнетая сосудодвигательный центр.

Препараты эрготамина чаще всего используют для купирования острого приступа мигрени; с целью профилактики применяют **α -дигидроэргокриптин** и комбинированные препараты **белласпон** и **беллатаминал** (см. таблицу 5–2).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Стенокардия, выраженный атеросклероз и гипертоническая болезнь, в связи с чем осторожно применяют у лиц старше 65 лет.
- Заболевания периферических сосудов, болезнь Рейно.
- Нарушение функции печени и почек, порфирия.
- Гипертиреоз.
- Сепсис.
- Беременность (эрготамин является сильным стимулятором деятельности матки и ухудшает маточно-плацентарный кровоток) и лактация.
- Возраст младше 15 лет.

Побочные действия

Внимание! Возможно развитие лекарственной зависимости к эрготамину.

Тошнота, рвота (эти симптомы снимают *атропином* или *фенотиазинами*), усиление головной боли, головокружение, диарея, двоение в глазах, сонливость, учащение или урежение пульса, ишемия миокарда, парестезии, *редко* — перитонеальный и плевральный фиброз.

При использовании высоких доз возможно проявление эрготизма: спутанности сознания и развитие гангрены конечности. Для купирования периферического вазоспазма применяют **нитропруссид натрия** (см. стр. 302). Описано применение с этой целью **аллпростадила** (стр. 307).

Не рекомендуют превышать рекомендуемые дозы эрготамина и принимать его с интервалами менее 4 дней.

Взаимодействие с другими препаратами

Неселективные β -блокаторы усиливают периферическую ишемию с риском развития гангрены. Возможно также парадоксальное усиление головных болей. Может быть необходима отмена β -блокатора.

Макролиды могут спровоцировать развитие приступа острого эрготизма с периферической ишемией (описано для *эритромицина*, *klarитромицина* и *тролеандомицина*). Многие антиретровирусные средства — ингибиторы протеаз (*индинавир*, *нелфинавир*, *ритонавир*, *саквинавир* и *ампренавир*) также способны спровоцировать развитие эрготизма (одновременного применения избегают):

Нитраты повышают биодоступность пероральной формы **дигидроэрготамина**; возможно также снижение действия нитратов.

Одновременный прием **α -дигидрокриптина** и *антигипертензивных средств* может привести к развитию артериальной гипотензии и обмороку.

■ Дигидроэрготамин

Дитамин (Ditamin)

| | |
|------------|------------------------------------|
| <i>Lek</i> | Таблетки 2,5 мг |
| | 0,2 % р-р внутри флакон 30 мл |
| | 0,1 % р-р для инъекций флакон 1 мл |

Дозировка и применение

Внутри ▶

С целью профилактики мигрени назначают по 2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение нескольких недель. Максимальная суточная доза — 10 мг.

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят 1 мг однократно; при необходимости повторяют введение через каждый час до максимальной дозы 3 мг. Для достижения быстрого эффекта вводят внутривенно 1 мг, максимум до 2 мг. Всего назначают не более 6 мг/неделю.

■ Дигидроэрготамин + кофеин

Дигидергот (Dihydergot)

Novartis Назальный спрей 500 мкг/доза

Неомигран (Neomigran)

Novartis Назальный спрей 500 мкг/доза

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Применяют по 1 дозе (500 мкг) в каждый носовой ход при первых признаках приступа мигрени. Повторное введение возможно не ранее, чем через 15 мин. Для купирования одного приступа максимум можно вводить не более 4 доз (2 мг). Максимальная суточная доза составляет 4 мг (8 доз), недельная — 12 мг (24 дозы).

■ α -Дигидроэргокриптин

Вазобрал (Vasobral)

Chiesi

Таблетка и р-р внутрь (в 2 мл):
 α -Дигидроэргокриптин 2 мг
 Кофеин 20 мг

Дигидрированное производное спорыньи, блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов и, кроме того, стимулирует дофаминовые и серотониновые рецепторы ЦНС. Улучшает кровообращение и метаболизм головного мозга, повышает устойчивость тканей к гипоксии, снижает проницаемость сосудистой стенки.

Показания

Цереброваскулярная недостаточность, остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения, профилактика мигрени, кохлеовестибулярные расстройства, болезнь Меньера, нарушение периферического артериального кровообращения (в т. ч. болезнь Рейно), ретинопатия, хроническая венозная недостаточность.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена. Женщинам детородного возраста рекомендуют применять негормональную контрацепцию. Назначение кормящим матерям может уменьшить лактацию.

Побочные действия

Тошнота, боли в эпигастрии, артериальная гипотензия, тахикардия, кожный зуд, сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1–2 таблетки или по 2–4 мл раствора 2 раза в день.

Другие средства для профилактики мигрени

■ Пизотифен

Сандомигран (Sandomigran)

Novartis

Таблетки 0,5 и 1,5 мг

Эликсир 0,25 мг/5 мл флакон 300 мл

Антигистаминное средство с антисеротониновой активностью, близок по строению к трициклическим антидепрессантам.

Показания

Профилактика приступов при классической, обычной мигрени и кластерной головной боли.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нежелательности холинолитических эффектов (при глаукоме, задержке мочи), а также во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Холинолитические эффекты, сонливость, повышение аппетита и прибавка веса, *редко* — тошнота, головокружение, депрессия, у *детей* — стимуляция ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 1,5 мг/сутки на 1 (на ночь) или 3 приема. При необходимости разовую дозу повышают до 3 мг. Максимальная суточная доза — 4,5 мг.

У детей максимальная разовая доза составляет 1 мг, суточная — 1,5 мг.

Таблица 5–2. Комбинированные препараты с эрготамином

| Торговое название, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|---|--|---|
| Белласпон (Bellaspone) <i>Lechiva</i> | Драже: Эрготамина тартрат, 0,3 мг Фенобарбитал, 20 мг Белладонны алкалоиды, 0,1 мг | По 1 драже 3 раза в день (максимально 6 драже/сутки) |
| Беллатаминал (Bellataminalum) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Эрготамина тартрат, 0,3 мг Фенобарбитал, 20 мг Белладонны алкалоиды, 0,1 мг | По 1 таблетке 2–3 раза в день |
| Кофетамин (Coffetaminum) <i>Татхимфармпрепараты</i> | Таблетки: Эрготамина тартрат, 1 мг Кофеин, 100 мг | По 1–2 таблетки 2 раза в день, затем по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение нескольких дней (до 1 месяца) |
| Синкаптон (Syncapton) <i>Mag.Dr.T.Sralhofer</i> | Драже: Эрготамин, 1 мг Кофеин, 100 мг Дименгидринат, 25 мг | Взрослые и подростки старше 12 лет при первых симптомах мигрени принимают 1 таблетку, при отсутствии эффекта — еще 1 таблетку через 30 минут. Максимальная суточная доза — 4 таблетки, недельная — 10 таблеток. У детей 6–12 лет разовая доза составляет ½ таблетки |



Средства, применяемые в психиатрии и неврологии

| | |
|--|-----|
| 6. Седативные средства. Снотворные средства. Транквилизаторы _____ | 41 |
| 7. Антидепрессанты _____ | 58 |
| 8. Антипсихотические средства _____ | 71 |
| 9. Антиманические средства _____ | 86 |
| 10. Противосудорожные средства _____ | 88 |
| 11. Противорвотные средства _____ | 105 |
| 12. Антипаркинсонические средства _____ | 115 |
| 13. Средства для лечения болезни Альцгеймера _____ | 126 |
| 14. Ноотропные средства _____ | 128 |
| 15. Средства для лечения зависимости _____ | 138 |
| 16. Средства для коррекции мышечного тонуса _____ | 143 |
| 17. Средства для лечения рассеянного склероза _____ | 149 |

Психотропные средства (то есть средства, которые влияют на психические функции организма) воздействуют на систему медиаторов, передающих нервные импульсы с окончания одного нейрона на другой через синаптическую щель. К таким медиаторам относятся:

- норадреналин
- дофамин
- серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ)
- ацетилхолин
- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
- гистамин
- эндорфины
- простагландины.

Точки приложения препаратов, по всей видимости, расположены в трех анатомических областях: в ретикулярной активирующей формации (внимание, возбуждение, тревога), лимбической системе (отвечает за эмоциональное содержание) и гипоталамусе (ответственном за регуляцию вегетативной нервной системы и гипофизарно-эндокринный контроль).

Медиаторы одного и того же вида могут располагаться в различных областях, поэтому неселективно действующие препараты могут вызывать нежелательные побочные эффекты.

Для клинициста целесообразно разделение психотропных средств по их преимущественному применению, выделяя седативные, снотворные средства, транквилизаторы, антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные, противорвотные средства и другие.

Глава 6

Седативные средства. Снотворные средства. Транквилизаторы

Д. Р. Лоуренс и П. Н. Бенитт (1991 г.) представили следующую номенклатуру средств, угнетающих функцию ЦНС:

- **снотворное** — это средство, вызывающее сон;
- **седативное** средство вызывает успокоение или уменьшение эмоционального напряжения без снотворного эффекта (хотя сонливость может отмечаться);
- **транквилизатор** — это успокаивающее пациента средство без существенного изменения сознания. «Идеальный» транквилизатор устраняет патологическую тревогу, оказывая успокаивающее (анксиолитическое) действие, а также уменьшает нервное напряжение, не влияя на другие функции мозга, в частности, не вызывает сонливости. Тот же смысл несет термин атарактик.
- Более мощный транквилизатор, применяемый в качестве антипсихотического средства, получил название **нейролептик**.

Седативные средства

Седативные средства (*sedatio* — успокоение) с давних пор используют для лечения нервных болезней и невротических состояний. По сравнению с современными транквилизаторами, они обладают куда меньшим успокаивающим и антифобическим эффектами. В то же время хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных реакций, в т. ч. физической и психической зависимости, и безопасность применения у пожилых и ослабленных пациентов способствует их широкому использованию в амбулаторной практике.

В первую очередь, к седативным средствам причисляют препараты растительного происхождения (из корня валерианы, пустырника) и бромиды.

Седативные средства отпускают без рецепта.

Показания

Нервное перевозбуждение, легкие формы неврастении, кардио- и вегетоневроз, бессонница (не оказывают снотворного действия, но облегчают наступление естественного сна и углубляют его).

Противопоказания

Не выявлены. Возможно применение во время беременности и в период лактации.

Для препаратов, содержащих **фенобарбитал** — острая порфирия, выраженное нарушение функции печени и почек. Во время беременности их назначают в случае крайней необходимости. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

При длительном приеме **препаратов брома** возможны проявления «бромизма»: насморк, кашель, конъюнктивит, общая вялость, ослабление памяти, кожная сыпь. При внезапной отмене возможно проявление абстиненции.

Взаимодействие с другими препаратами

Седативные средства усиливают действие снотворных, анальгетиков и других средств, угнетающих функцию ЦНС.

Прием *натрия хлорида* усиливает выведение брома.

Фитопрепараты

Валерианы настойка (Tinctura Valerianae)

Многие производители Настойка на 70° спирте (1 : 5) флакон 50 мл

Валерианы экстракт (Valerianae extract)

Многие производители Таблетки 20 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Настойку назначают по 20–30 капель на прием 3–4 раза в сутки. У детей разовая доза (количество капель) равна возрасту в годах.

Таблетки назначают по 1–2 на прием.

Доппельгерц-витаготоник (Doppelherz-vitalotonic)

Quesser Р-р для приема внутрь (в 5 мл):
Экстракт боярышника, 5 мг
Экстракт хмеля, 5 мг
Экстракт валерианы, 10 мг
Экстракт Melissa, 2,5 мг
Экстракт женьшеня, 2,5 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 20 мл (2 десертные ложки) 3 раза в день.

Дормиплант (Dormiplant)

Dr. Willmar Таблетки:
Экстракт валерианы, 160 мг
Экстракт листьев Melissa, 80 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 2 таблетки 2 раза в день.

Клостерфрау Мелисана (Klosterfrau Melisana)

MCM Klosterfrau Концентрат (эликсир) эфирных масел внутрь и наружно:
флакон 47, 95, 155 и 235 мл

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 1–3 чайные ложки концентрата, разведенного в двойном количестве воды.

Наружно ▶

Применяют в неразбавленном виде для растирания, примочек или компресса при прострелах, люмбаго, миалгии, воспалении десен, при усталости.

Нервофлюкс (Nervoflux)

Aventis Чай лекарственный флаконы:
Экстракт цветков померанца, лаванды, листьев мяты лимонной, корня валерианы, шишек хмеля и корня лакричника

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают по 1 чашке 3 раза в день.

Ново-Пассит (Novo-Passit)

Galena Таблетки:
Экстракт лекарственных трав (боярышника, хмеля, Melissa, валерианы), 157,5 мг
Гвайфенезин, 200 мг
Р-р для приема внутрь (в 5 мл):
Экстракт лекарственных трав, 387,5 мг
Гвайфенезин, 200 мг

Не применяют при миастении, эпилепсии (для таблеток), дефиците лактазы (для таблеток), а также у детей младше 12 лет.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1 таблетке или 5 мл 3 раза в день (при расстройстве пищеварения — во время еды).

Персен (Persen)*Лек*

Таблетки:

Экстракт валерианы, 50 мг
Экстракт мяты перечной, 25 мг
Экстракт мяты лимонной, 25 мг

Капсулы **форте**:

Экстракт валерианы, 125 мг
Экстракт мяты перечной, 25 мг
Экстракт мяты лимонной, 25 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 2–3 таблетки 2–3 раза в день или 1–2 капсулы форте в сутки; при бессоннице — 2 таблетки или 1 капсулу за 1–2 ч до сна.

Детям 3–12 лет назначают по 1 таблетке 1–3 раза в день.

Пустырника настойка (Tinctura Leonuri)*Многие**производители*

Настойка на 70° спирте (1 : 5):
флакон 50 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Принимают по 30–40 капель 3–4 раза в сутки.

Рамевал (Rameval)*Бактерийные препараты*

Настойка на 70° спирте (1 : 5) на основе корня валерианы, травы пустырника, шишек хмеля и листьев мяты перечной: флакон 30 и 50 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым и подросткам старше 14 лет назначают по 20–30 капель 1–3 раза в день, детям 7–14 лет — 10–15 капель.

Санасон (Sanason)*Лек*

Таблетки:

Экстракт валерианы, 60 мг
Экстракт хмеля, 100 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым назначают по 2–3 таблетки, детям — 1–2 таблетки за 1 ч до сна.

Седавит (Sedavit)*Arteria*

Р-р для приема внутрь флак. 100 мл: валериана, боярышник, зверобой, мята и хмель, а также пиридоксин и никотинамид.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым и подросткам в возрасте старше 12 лет назначают по 5–10 мл 3 раза в сутки.

Фиторелакс (Phytorelax)*Natur Product*

Таблетки:

Экстракт корня валерианы, 150 мг
Экстракт цветков боярышника, 80 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки. При бессоннице — 2 таблетки за 30–60 минут до сна. Курс лечения — не более 2 месяцев.

Не применяют у пациентов моложе 18 лет (клинический опыт отсутствует).

Не рекомендуют применять во время беременности и в период лактации.

Бромиды**Адонис-бром (Adonis-brom)***Многие**производители*

Таблетки:

Бромид калия, 250 мг
Экстракт горицвета, 125 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1 таблетке 3 раза в день.

Бромид калия, бромид натрия*Многие**производители*

Таблетки 500 мг

1, 2 и 3 % раствор для приема
внутри: флакон

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым назначают по 0,1–1 г 3–4 раза в день. Разовая доза у детей составляет:

- ✓ младше 1 года — 50–100 мг
- ✓ 1–2 года — 150 мг
- ✓ 3–4 года — 200 мг
- ✓ 5–6 лет — 250 мг
- ✓ 7–9 лет — 300 мг
- ✓ 10–14 лет — 400–500 мг.

Бромкамфора (Bromcamphora)*Ирбитский ХФЗ*

Таблетки 250 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Взрослым назначают по 150–500 мг 2–3 раза в день. Разовая доза у детей составляет:

- ✓ младше 2 лет — 50 мг
- ✓ 3–6 лет — 100 мг
- ✓ 7–9 лет — 150 мг
- ✓ 10–14 лет — 150–250 мг.

Комбинированные средства с фенobarбиталом

Фенobarбитал в комбинированных препаратах оказывает легкое седативное и сосудорасширяющее действие без заметного снотворного эффекта.

Валокордин (Valocordin)

Krewel Р-р внутрь во флаконах-

Валосердин (Valoserdin) капельницах (в 1 мл = 20 капель):

Московская

фармфабрика α-бромизовалериановокислый

Корвалдин (Corvaldin) сложный этиловый эфир,

Фармак 18–20 мг

Корвалол (Corvalol) Фенobarбитал, 18–20 мг

Многие

производители Содержит также масло хмеля

и мяты, едкий натр и

этиловый спирт

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 15–20 капель 3 раза в день.

Снотворные средства

Сон — активное циркадианное физиологическое угнетение сознания. В течение ночи происходит многократная (до 4 раз) смена фаз быстрого и медленного сна. Обе эти фазы важны для сохранения здоровья, причем быстрый сон особенно важен для устранения чувства усталости.

Бессонница — состояние нарушения засыпания или недостаточной продолжительности ночного сна в течение некоторого промежутка времени (более 3 ночей в неделю).

Широко применявшиеся ранее в качестве снотворных **барбитураты** в настоящее время потеряли свое ведущее значение. Их место заняли **бензодиазепины**.

Из других снотворных средств (небарбитуратов и небензодиазепинов) следует отметить новые снотворные средства (**золпидем, зопиклон, залеплон**); сохраняют свое значение **антигистаминные средства**, применяют также **кломептазол**.

Ни одно из известных снотворных не обеспечивает естественного сна. Во всех случаях нарушения сна рекомендуют начинать лечение с назначения седативных (общеуспокаивающих) средств (см. стр. 42); на следующей ступени лечения следует подобрать более эффективный препарат. Лицам пожилого возраста назначают минимально

эффективные дозы. Лечение зависит не только от приема лекарственных средств, но и от понимания причины и характера бессонницы.

Внимание! Ко всем снотворным развивается устойчивость и зависимость.

Пациентам, чья работа связана с повышенной концентрацией внимания, следует проявлять осторожность.

Чем продолжительнее был курс приема снотворного, тем медленнее его отменяют (на протяжении нескольких недель снижают дозу и частоту приема).

Все указанные снотворные принимают внутрь.

Бензодиазепины

Взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, препараты этой группы усиливают тормозное действие ГАМК на ЦНС. Основное значение в наступлении сна играет угнетение ретикулярной формации ствола головного мозга. Бензодиазепины облегчают процесс засыпания, увеличивают глубину сна и его продолжительность.

Все бензодиазепины в той или иной мере оказывают седативное действие и способствуют наступлению сна, но по интенсивности отдельных эффектов (снотворного, анксиолитического, противосудорожного) различные препараты разнятся между собой. В качестве снотворных применяют **бротизолам, мидазолам, нитразепам, темазепам, триазолам, флуниотриазепам, флуразепам и эстазолам**. Кроме того, при бессоннице можно использовать бензодиазепины из группы транквилизаторов: **диазепам, лоразепам, оксазепам, феназепам и хлордиазепоксид** (см. стр. 49). Имеется также комбинированный снотворный препарат **диазепам + циклобарбитал** (реладорм).

Бензодиазепины назначают внутрь за 20–30 мин до сна.

Показания

- Бессонница.
- Невротические расстройства.
- Премедикация к анестезии (назначают для купирования чувства тревоги в предоперационном периоде).
- Миоклональные судороги у детей — **нитразепам**; см. стр. 98.

Противопоказания

Гиперчувствительность, миастения *gravis*, закрытоугольная глаукома, ночное апноэ.

Осторожно применяют при нарушении функции печени и почек.

Не назначают во время беременности и в период лактации. Возможность применения у детей см. таблицу 6–1.

Внимание! Не используют при нарушениях сна на фоне острых психотических расстройств и первичной депрессии; крайне осторожно назначают пациентам с алкогольной или наркотической зависимостью (см. Предупреждение на стр. 50).

Таблица 6–1. Дозировка снотворных средств

| Лекарственные средства | Разовая доза у взрослых | Разовая доза у детей |
|---|--|---|
| Бензодиазепины | | |
| Бротизолам | 0,25–0,5 мг, у пожилых — 0,125 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| Мидазолам | 7,5–15 мг | 0,08–0,2 мг/кг |
| Нитразепам | 5–10 мг, у пожилых — 2,5 мг | У детей младше 1 года — 2,5–7,5 мг/сутки, в раннем детском возрасте — 5–10 мг/сутки, в школьном — 7,5–15 мг/сутки |
| Темазепам | 10–20 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| Триазолам | 0,125–0,5 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| Флунитразепам | 0,5–2 мг | Не применяют у детей младше 15 лет |
| Флуразепам | 30 мг, у пожилых и ослабленных — 15 мг | Не применяют у детей младше 15 лет |
| Эстазолам | 2 мг, у пожилых — 1 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| Диазепам¹ | 2–10 мг | У детей старше 6 месяцев — 0,2 мг/кг |
| Диазепам + циклобарбитал | 1/2–1 таблетка | Данные отсутствуют |
| Лоразепам¹ | 1–2 мг | Не применяют у детей младше 12 лет |
| Оксазепам¹ | 10–30 мг | Данные отсутствуют |
| Феназепам¹ | 0,25–2,5 мг | Данные отсутствуют |
| Хлордiazепоксид¹ | 10–20 мг | У детей старше 4 лет — 5–10 мг |
| Барбитураты | | |
| Фенобарбитал | 100–200 мг | 1–3 мг/кг |
| Золпидем, зопиклон, залеплон | | |
| Золпидем | 10 мг, у пожилых — 5 мг | Не применяют у детей младше 15 лет |
| Зопиклон | 7,5–15 мг, у пожилых — 3,75 мг | Не применяют у детей младше 15 лет |
| Залеплон | 10 мг, у пожилых — 5 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| Антигистаминные средства | | |
| Дифенгидрамин² (Димедрол) | 50 мг | У детей младше 1 года — 2–5 мг, 2–5 лет — 5–15 мг, 6–12 лет — 15–30 мг |
| Прометазин² (Пипольфен) | 25–50 мг | У детей 2–12 месяцев — 6,25 мг, 1–6 лет — 12,5 мг, 6–14 лет — 25 мг |
| Доксиламин | 15 мг | Не применяют у детей младше 15 лет |
| Другие снотворные | | |
| Клометиазол | 384 мг | Данные отсутствуют |

¹См. подробнее Транквилизаторы (стр. 49).

²См. Антигистаминные средства (стр. 382, 384).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, нервозность, мнительность, раздражительность, спутанность сознания, эйфория, слабость, тремор, расстройство концентрации и координации, антероградная амнезия. Прием снотворных может усугубить имеющуюся депрессию и вызвать суицидальные мысли. Необходимо избегать действий, требующих повышенного внимания.

Со стороны ЖКТ: изжога, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, нарушение вкуса, сухость во рту. **Флуразепам** может вызвать повышение активности в крови печеночных ферментов, концентрации общего и прямого билирубина; **триазолам** способен вызвать стоматит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боли за грудиной, редко — артериальная гипотензия.

Другие: повышение или снижение либидо, аллергические проявления, желтуха, появление в крови патологических форменных элементов.

Кроме того, возможны лекарственная зависимость или злоупотребление препаратами. Синдром отмены проявляется рецидивом бессонницы, особенно в первые 1–3 ночи. Более тяжелые симптомы включают дисфорию, мышечное напряжение, тошноту, тремор, потливость. Во избежание развития этих побочных эффектов следует прекращать прием препарата постепенно (подробнее о синдроме отмены бензодиазепинов см. стр. 50).

Раннее просыпание более характерно для бензодиазепинов короткого действия (мидазолам, темазепам, триазолам), чем для препаратов с более длительным действием (нитразепам, флуразепам, флунитразепам, эстазолам). В то же время препараты более длительного действия могут вызывать снижение активности пациента на следующий день.

При развитии побочных действий следует помнить о возможности взаимодействия препаратов разных групп (см. стр. 51).

■ Бротизолам

Лендормин (Lendormin)

Boehringer Таблетки 0,25 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 0,25 мг, в исключительных случаях — 0,5 мг. У пожилых доза составляет 0,125 мг.

■ Мидазолам

Дормикум (Dormicum)

Roche, Egis Таблетки 7,5 и 15 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 7,5–15 мг. Избегают приема более 2 недель.

Инъекционные формы мидазолама применяют в анестезиологической практике (см. стр. 159).

■ Нитразепам

Берлидорм (Berlidorm)

Berlin-Chemie/Menarini Таблетки 5 мг

Нитразепам (Nitrazepam)

Многие производители Таблетки 5 мг

Нитросан (Nitrosan)

Sup Таблетки 5 и 10 мг

Радедорм (Radedorm)

Pliva Таблетки 5 мг

Эуноктин (Eunocstin)

Gedeon Richter Таблетки 10 мг

Применение при миоклонии у детей см. стр. 98.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослые принимают 5–10 мг. У пожилых дозу уменьшают вдвое (2,5 мг).

У детей в грудном возрасте доза составляет 2,5–7,5 мг/сутки, в раннем детском возрасте — 5–10 мг/сутки, в школьном — 7,5–15 мг/сутки.

■ Темазепам

Сигнопам (Signopam)

Polfa Таблетки 10 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза у взрослых составляет 10–20 мг, в отдельных случаях — до 40 мг. У пожилых и ослабленных пациентов доза составляет 10 мг.

В качестве премедикации назначают взрослым 20–40 мг (пожилым — 10–20 мг) за 1 ч до операции, детям — 1 мг/кг (максимально 30 мг).

■ Триазолам

Хальцион (Halcion)

Pfizer Таблетки 0,25 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза у взрослых составляет 0,125–0,25 мг.

■ Флунитразепам

Рогипнол (Rohypnol)

Roche Таблетки 1 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза у взрослых и подростков старше 15 лет составляет 0,5–2 мг, у пожилых максимальная доза — 1 мг.

■ Флуразепам

Апо-флуразепам (Apo-flurazepam)

Apotex Капсулы 15 и 30 мг

Далман (Dalmane)

Roche Капсулы 15 и 30 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза у взрослых и подростков старше 15 лет составляет 30 мг, у пожилых и ослабленных — 15 мг.

■ Эстазолам

Эстазолам (Estazolam)

Polfa Таблетки 2 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза у взрослых — 2 мг, пожилым назначают 1 мг.

■ Диазепам + циклобарбитал

Реладорм (Reladorm)

Polfa Таблетки:
Диазепам, 10 мг
Циклобарбитал, 100 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают $\frac{1}{2}$ –1 таблетку на ночь (за 1 ч до сна) на протяжении нескольких дней.

Барбитураты

Барбитуровая кислота является основой многих снотворных, наркотических и противосудорожных

средств. Снотворные средства — производные барбитуровой кислоты облегчают засыпание, но меняют структуру сна, укорачивая фазу быстрого сна. Они обладают достаточно узкой терапевтической широтой: доза, превышающая терапевтическую в 10 раз, уже представляет угрозу для жизни, приводит к потере сознания и угнетению дыхания. Кроме того, барбитураты индуцируют печеночные ферменты, поэтому вступают во взаимодействие со многими препаратами (см. стр. 99).

В настоящее время в качестве снотворного используют производное барбитуровой кислоты длительного действия фенobarбитал. Главным нежелательным свойством фенobarбитала является эффект последействия: общее угнетение, сонливость, атаксия.

Подробнее о барбитуратах см. стр. 98.

■ Фенobarбитал

Фенobarбитал (Phenobarbitalum)

Многие Таблетки 5, 50 и 100 мг
производители

Показания

Бессонница, возбуждение, эпилепсия, хорей, спастический паралич.

Применение для лечения эпилепсии и неконъюгированной гипербилирубинемии см. стр. 99.

Противопоказания

Выраженная почечная и печеночная недостаточность, миастения, наркотическая или алкогольная зависимость. Избегают назначения пожилым и ослабленным пациентам.

Не используют в качестве снотворного во время беременности и в период лактации (от грудного вскармливания следует отказаться).

Побочные действия

Слабость, атаксия, угнетение дыхания, головная боль (особенно у пожилых), гиперкинезия (у детей), реакции гиперчувствительности, мегалобластная анемия (следует назначить **фолиевую кислоту**, см. стр. 359).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым на ночь (за 30–60 мин до сна) 100–200 мг, детям — 1–3 мг/кг.

Золпидем, зопиклон и залеплон

Новые препараты золпидем, зопиклон и залеплон являются сильными снотворными, однако клинический опыт их длительного применения ограничен.

■ Золпидем

Гипноген (Hypnogen)

Lechiva Таблетки 10 мг

Ивадал (Ivadal)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 10 мг

Нитрест (Nitrest)

Sun Таблетки 10 мг

Санвал (Sanval)

Lek Таблетки 5 и 10 мг

Снотворное средство короткого действия — производное имидазопиридина. В отличие от бензодиазепинов, которые связываются с ГАМК-бензодиазепиновыми (омега) рецепторами всех трех типов, золпидем связывается преимущественно с омега-рецепторами, вызывая сходное с бензодиазепинами действие, но без противосудорожного и центрального миорелаксирующего эффекта (в исследованиях на животных). Укорачивает время засыпания, уменьшает число ночных пробуждений, увеличивает продолжительность сна и улучшает его качество. Не влияет на длительность фазы быстрого сна.

Характерно также центральное миорелаксирующее и противосудорожное действие. При длительном приеме возможно привыкание (риск ниже при курсе менее 4 недель). Противопоказано употребление алкоголя.

Показания

Бессонница.

Противопоказания

Выраженная дыхательная недостаточность, ночное апноэ, миастения *gravis*, психотические расстройства, выраженная печеночная недостаточность.

Избегают одновременного употребления алкоголя. Противопоказано одновременное применение *ритонавира* (средства для лечения ВИЧ-инфекции).

Не назначают пациентам младше 15 лет, в I триместре беременности (в III триместре его применение ограничено) и в период лактации.

Побочные действия

Развиваются примерно у 4–6 % пациентов.

Со стороны ЦНС: головокружение, нарушение равновесия, атаксия, головная боль, дневная сонливость, мышечная слабость, антероградная амнезия.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

Другие: кожная сыпь и зуд, *редко* — нарушение либидо.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым моложе 65 лет назначают 10 мг непосредственно перед сном (следует избегать приема во время еды из-за быстрого наступления эффекта). Пациентам старше 65 лет или с сопутствующей печеночной недостаточностью назначают 5 мг (дозу у этого контингента увеличивают только в крайнем случае). Максимальная суточная доза — 10 мг.

При эпизодической бессоннице курс лечения составляет 2–5 суток, при периодической — 2–3 недели. Максимальная длительность курса — 4 недели.

■ Зопиклон

| | |
|---|-----------------|
| Золинокс (Zolinox) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Зопиклон (Zopiclon) <i>Многие производители</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Имован (Imovan) <i>Aventis</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Пиклодорм (Piclodorm) <i>Арбаком</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Релаксон (Relaxon) <i>Верофарм</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Сомнол (Somnol) <i>Grindex</i> | Таблетки 7,5 мг |
| Соннат (Sonnat) <i>Arteria</i> | Таблетки 7,5 мг |

Снотворное средство короткого действия — производное циклопирролона. Как и золпидем, действует на некоторые типы бензодиазепиновых рецепторов, укорачивает период засыпания, уменьшает количество ночных пробуждений, при этом сохраняет фазовую структуру сна, не уменьшая долю быстрого сна.

Возможно развитие зависимости (при курсе лечения менее 4 недель риск минимален). Избегают приема алкоголя.

Показания

Бессонница.

Противопоказания

Выраженная дыхательная недостаточность, ночное апноэ, миастения *gravis*, гиперчувствительность.

Не назначают пациентам младше 15 лет, во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: раздражительность, спутанное сознание, подавленное настроение, при пробуждении может отмечаться сонливость, *редко* — головокружение и нарушение координации.

Со стороны ЖКТ: горький или металлический привкус во рту, *крайне редко* — тошнота, рвота.

Аллергические проявления: крапивница, кожная сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуемая доза — 7,5 мг перед сном, в случае необходимости дозу можно увеличить до 15 мг. У лиц пожилого возраста и при выраженном нарушении функции печени лечение следует начинать с половинной дозы — 3,75 мг. Длительность лечения — не более 4 недель.

При нарушении функции почек уменьшать дозу нет необходимости.

■ Залеплон

| | |
|---|-------------------|
| Анданте (Andante) <i>Gedeon Richter</i> | Капсулы 5 и 10 мг |
| Соната (Sonata) <i>Lundbeck</i> | Капсулы 5 и 10 мг |

Снотворное средство короткого действия, действует на некоторые типы бензодиазепиновых рецепторов.

Показания

Бессонница.

Противопоказания

Выраженная дыхательная недостаточность, ночное апноэ, миастения *gravis*, выраженное нарушение функции печени и почек, гиперчувствительность, хронический алкоголизм в анамнезе.

Не назначают пациентам младше 18 лет, во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, астения, слабость, парадоксальный эффект, головокружение, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза составляет 10 мг, у пожилых — 5 мг. Нельзя принимать вторую дозу в течение одной ночи.

■ Антигистаминные средства

Многие антигистаминные средства обладают снотворным действием. Широкое распространение в качестве снотворных получили **дифенгидрамин** (димедрол; см. стр. 382) и **прометазин** (дипразин, пипольфен; стр. 384). В качестве специфического снотворного препарата применяют **доксиламин**.

Применение антигистаминных средств сопряжено с развитием холинолитических побочных действий (сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания), психомоторного возбуждения и головной боли. Кроме того, длительный прием антигистаминных средств способствует снижению снотворного эффекта.

■ Доксиламин

| | |
|---|----------------|
| Донормил (Donormyl) <i>UPSA</i> | Таблетки 15 мг |
|---|----------------|

Угнетает ЦНС, блокируя H_1 -гистаминовые и M -холинорецепторы. Значительно ускоряет засыпание, по силе действия сравним с барбитуратами.

Не описано синдрома отмены.

Показания

Бессонница.

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, острая задержка мочи.

Не применяют у детей младше 15 лет, во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Сонливость, сухость во рту, парез аккомодации, запор, задержка мочеиспускания.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 15 мг за 30 мин до сна.

Другие снотворные средства

■ Клометиазол

Геминеврин (Heminevrin)

| | |
|--------------------|---------------------------------------|
| <i>AstraZeneca</i> | Капсулы 192 мг |
| | Сироп 250 мг/5 мл флакон 300 мл |
| | Порошок лиоф. для инфузии: флакон 4 г |

Оказывает снотворное, седативное и противосудорожное действие. По клиническому эффекту 1 капсула эквивалентна 5 мл сиропа.

Показания

Расстройства сна, спутанность сознания в сочетании с беспокойством (особенно у пожилых), алкогольная абстиненция.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная дыхательная недостаточность, продолжение приема алкоголя.

Избегают применения во время беременности (особенно в I и III триместрах).

Побочные действия

Заложенность носа и гриппоподобный синдром, головная боль, утомляемость, тахикардия, потливость, расстройство дыхания, подавление кашлевого рефлекса, *редко* — парадоксальное возбуждение, тошнота, рвота, нарушение сердечного ритма, снижение артериального давления, аллергические реакции (сыпь, зуд, анафилаксия).

После внутривенного введения описано развитие тромбоза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При бессоннице назначают 384 мг (2 капсулы) или 5–10 мл сиропа на ночь, при беспокойстве и ажитации у пожилых — по 192 мг (1 капсула) или 5 мл сиропа 3 раза в день.

При алкогольной абстиненции начальная доза — 2–4 капсулы, при необходимости прием повторяют через несколько часов. В первые сутки доза составляет 9–12 капсул на несколько приемов, во второй — 6–8 капсул, в третий день — 4–6 капсул на 3–4 приема. Затем дозу постепенно снижают в течение 4–6 дней. Общая длительность лечения не должна превышать 9 суток.

Внутривенно ▶

Если при алкогольной абстиненции прием внутрь не дает эффекта, переходят на внутривенное введение клометиазола с начальной скоростью 24–60 мг/мин до достижения неглубокого сна; поддерживающая скорость — 4–8 мг/мин, продолжают инфузию в течение 6–12 ч, за это время вводят обычно 4–8 г клометиазола.

Транквилизаторы

Препаратами выбора для лечения синдромов тревоги обычно являются **бензодиазепины**. В сравнении с другими средствами, они обладают рядом достоинств, касающихся побочных эффектов, переносимости, привыкания и токсичности. Из небензодиазепинов в качестве транквилизаторов применяют **буспирон**, **гидроксизин** и другие средства (стр. 55).

Внимание! Все транквилизаторы могут вызывать психическую зависимость.

Пациентам, чья работа связана с повышенной концентрацией внимания, следует проявлять осторожность.

Бензодиазепины

Препараты этой группы оказывают анксиолитическое, центральное миорелаксирующее, противосудорожное и седативное действие. По выраженности снотворного эффекта выделяют «дневные» и снотворные транквилизаторы (см. таблицу 6–2). Снотворные транквилизаторы применяют при бессоннице (см. таблицу 6–1 на стр. 45); дневные транквилизаторы обладают психостимулирующим действием.

Таблица 6–2. Классификация транквилизаторов в зависимости от снотворного действия

| Снотворные транквилизаторы | Транквилизаторы промежуточного действия | «Дневные» транквилизаторы |
|----------------------------|---|---------------------------|
| Диазепам | Алпразолам | Гидазепам |
| Лоразепам | Бромазепам | Клоразепат дикалия |
| Оксазепам | | Медазепам |
| Феназепам | | Тофизопам |
| Хлордиазепоксид | | |

Диазепам, феназепам, хлордиазепоксид, алпразолам, клоразепат дикалия и медазепам относят к препаратам длительного действия. Транквилизаторы короткого действия **бромазепам, лоразепам, оксазепам** и **тофизолам** наиболее показаны у пациентов с печеночной недостаточностью; их применение связано с большим риском развития синдрома отмены.

Показания

- Лечение тревожных состояний или острого приступа тревоги.
- Алкогольная абстиненция (см. стр. 138).
- Другие ситуации:
 - ✓ депрессия — алпразолам, тофизолам;
 - ✓ бессонница — диазепам, лоразепам, оксазепам, феназепам, хлордиазепоксид;
 - ✓ хроническая бессонница — лоразепам;
 - ✓ панические атаки — алпразолам, диазепам;
 - ✓ эпилепсия — клоразепат дикалия (см. стр. 98), феназепам;
 - ✓ предменструальный синдром — алпразолам, хлордиазепоксид;
 - ✓ синдром раздраженного кишечника — алпразолам, бромазепам, диазепам, клоразепат дикалия, лоразепам, оксазепам, хлордиазепоксид;
 - ✓ мигрень — гдазепам, медазепам;
 - ✓ психогенная кататония — лоразепам в инъекциях;
 - ✓ тошнота и рвота, вызванные химиотерапией — лоразепам (см. стр. 106).

Диазепам применяют также в качестве антиспазмического средства и препарата для наркоза (см. стр. 145, 158); **дiazепам** и **лоразепам** вводят внутривенно для лечения *status epilepticus* (см. стр. 88).

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, возраст младше 6 месяцев. Не назначают также при остром психозе и первичной депрессии (за исключением **алпразолама** и **тофизолама**).

Соблюдают осторожность при назначении пациентам с миастенией (из-за наличия центрального миорелаксирующего эффекта; за исключением **тофизолама**).

Предупреждение

- При длительном приеме бензодиазепинов даже в терапевтической дозе возможно развитие физической зависимости. Риск развития зависимости выше у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или лекарственными средствами (в т. ч. в анамнезе). Описаны случаи бензодиазепиновой наркомании.
- После окончания длительного приема бензодиазепинов возможно развитие синдрома отмены (см. ниже).
- Прием бензодиазепинов может способствовать проявлению скрытой до того психической депрессии (за исключением **алпразолама** и **тофизолама**). Назначение больным с психической депрессией может

спровоцировать суицидальную попытку.

- При приеме бензодиазепинов возможно развитие антероградной амнезии (например, на номера телефонов), возможно, сопровождающейся неадекватным поведением, чаще при приеме высоких доз.
- При назначении бензодиазепинов возможно развитие парадоксальной реакции в виде беспокойства, возбуждения, раздражения, агрессивности, приступа ярости, ночных кошмаров, галлюцинаций и «психоза». Такая реакция чаще развивается у детей или пожилых пациентов. В случае развития парадоксальной реакции бензодиазепины необходимо отменить.

Синдром отмены бензодиазепинов

Синдром отмены бензодиазепинов развивается после курса лечения продолжительностью не менее 4–6 недель и более характерен для препаратов короткого действия (например, **лоразепама, оксазепам, алпразолама**, а также **триазолама**), принимаемых регулярно обычно в течение более 3 месяцев и отмененных внезапно. Синдром отмены может также развиваться при переходе на другой препарат с более коротким временем полувыведения.

Клиническая симптоматика развивается обычно в первые 1–10 дней (до 3 недель для препаратов длительного действия) после отмены препарата, длительность реакции составляет от 5 дней до месяца в зависимости от применяемого средства и дозы. Симптомы включают усиление тревоги, сенсорную гиперчувствительность (парестезии, фотофобию, металлический вкус), нарушение концентрации, усталость, анорексию, слабость, тошноту, расстройство сна, головную боль, спутанность сознания, мышечное напряжение, тремор, дисфорию, «психоз», параноидальное мышление, галлюцинации, нарушение памяти, судороги (*grand mal*).

Во избежание синдрома отмены препарат после длительного приема отменяют постепенно, например, снижая суточную дозу в среднем на $\frac{1}{8}$ (от $\frac{1}{10}$ до $\frac{1}{4}$) через каждые 2 недели. В сложных случаях пациента рекомендуют перевести на **дiazепам** (эквивалентные дозы **дiazепама** и некоторых других бензодиазепинов представлены в таблице 5–3) и уменьшать дозу **дiazепама** на 2–2,5 мг/сутки через каждые 2 недели; при появлении признаков синдрома отмены предыдущую дозу принимают до их исчезновения. Полная отмена препарата может занимать время от 4 недель до 1 года.

Таблица 5–3. Эквивалентные дозы **дiazепама** и некоторых бензодиазепинов

| Препарат | Эквивалентная доза, мг |
|-----------------|------------------------|
| Диазепам | 5,0 |
| Лоразепам | 0,5 |
| Нитразепам | 5,0 |
| Оксазепам | 15,0 |
| Темазепам | 10,0 |
| Хлордиазепоксид | 15,0 |

Для лечения синдрома отмены назначают **кло-нидин** (клофелин), **пропранолол** (в случае необходимости в качестве симптоматического средства) и **карбамазепин**. При панических расстройствах и выраженной депрессии могут быть полезны **антидепрессанты**. Применения антипсихотических средств следует избегать из-за опасности усугубления психического состояния.

Применение во время беременности и в период лактации

В целом, во время беременности избегают регулярного применения бензодиазепинов (возможно развитие синдрома отмены у новорожденного).

Противопоказаны во время беременности алпразолам, бромазепам, гидазепам, оксазепам и феназепам; в I триместре — диазепам, клоразепат дикалия, лоразепам, медазепам, тофизопам, хлордиазепоксид; в дальнейшем их назначают по строгим показаниям. Применение незадолго до родов (в частности, в качестве противосудорожных средств) способно вызвать у новорожденного гипотермию, гипотонию и угнетение дыхания.

Грудное вскармливание при применении бензодиазепинов следует прекратить.

Применение у детей

Диазепам — не применяют у детей младше 6 месяцев.

Лоразепам — не применяют у детей младше 12 лет.

Оксазепам — разрешено применение у детей под контролем врача.

Феназепам — безопасность применения у детей не установлена.

Хлордиазепоксид — не применяют у детей младше 4 лет.

Алпразолам — не применяют у пациентов младше 18 лет.

Бромазепам — безопасность применения у детей не установлена.

Гидазепам — безопасность применения у детей не установлена.

Клоразепат дикалия — не применяют у детей младше 9 лет.

Медазепам — назначают детям старше 1 года.

Тофизопам — разрешено применение у детей.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: сонливость, депрессия, летаргия, апатия, усталость, снижение активности, расстройство памяти, дезориентация, антероградная амнезия, беспокойство, спутанность сознания, плаксивость, головная боль, делирий, судороги, сопор, кома, обморок, тремор, головокружение, эйфория, нарушение концентрации внимания, атаксия.

Со стороны психики: проблемное поведение, истерия, суицидальные мысли, *редко* — парадоксальная реакция с усилением тревоги, двигательным воз-

буждением, раздражительностью и агрессивностью.

Со стороны ЖКТ: запор или диарея, сухость во рту, изъязвление десен, тошнота, анорексия, изменение аппетита, рвота, повышенная саливация, затруднение глотания, гастрит.

Со стороны мочеполовой системы: снижение либидо, задержка мочи, нарушение месячного цикла.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: бради- или тахикардия, сердечно-сосудистый коллапс, артериальная гипер- или гипотензия, сердцебиение, периферические отеки.

Со стороны зрения: расстройство зрения, диплопия, нистагм.

Со стороны дыхательной системы: расстройство дыхания, заложенность носа.

Кожные проявления: крапивница, зуд, кожная сыпь, дерматит, выпадение волос, гирсутизм, отеки лодыжек и лица.

Другие: слуховые расстройства, лихорадка, парестезии, гинекомастия, галакторея, лейкопения, нарушения со стороны системы крови, включая агранулоцитоз, анемию, тромбоцитопению, эозинофилию. Кроме того, возможно изменение массы тела и суставные боли.

При развитии побочных действий следует помнить о возможности взаимодействия препаратов разных групп.

Взаимодействие с другими препаратами

Выделяют бензодиазепины, которые метаболизируются путем *окисления ферментами системы цитохрома* (алпразолам, бромазепам, диазепам, клоразепат дикалия, мидазолам, триазолам, флуразепам, хлордиазепоксид) и препараты, метаболизирующиеся путем *глюкуронизации в печени* (лоразепам, медазепам, оксазепам, темазепам, тофизопам).

Вещества, снижающие печеночный метаболизм системы цитохрома, могут повысить концентрацию бензодиазепинов, метаболизирующихся путем окисления:

- ✓ дисульфирам,
- ✓ индинавир и ритонавир (одновременный прием противопоказан),
- ✓ макролидные антибиотики (описано для эритромицина; азитромицин считают безопасным),
- ✓ нефазодон,
- ✓ омепразол,
- ✓ оральные контрацептивы (доказано для реакций окисления, менее вероятно для глюкуронизации),
- ✓ противогрибковые препараты группы азолов (**алпразолам** и **триазолам** противопоказаны при использовании итраконазола и кетоконазола),
- ✓ флувоксамин,
- ✓ циметидин (действие сохраняется еще в течение 48 ч после отмены циметидина).

Усиление метаболизма и снижение действия бензодиазепинов, окисляющихся при помощи ферментов системы цитохрома, отмечено при применении *карбамазепина, фенитоина и рифамицинов (рифампицина, рифабутина)*.

Комбинацию бензодиазепинов и *пропранолола* с успехом применяют для лечения беспокойства, однако она сопряжена с большим числом побочных действий, чем прием препаратов по отдельности (это не относится к *атенололу*; не отмечено взаимодействия также при совместном применении *метопролола* или *пропранолола* с **лоразепамом, алпрозоламом и бромазепамом**). *Пропранолол* и *лабеталол* не влияют на выведение **оксазепам**.

Внимание! Алкоголь и другие вещества, угнетающие ЦНС, усиливают действие бензодиазепинов. Прием алкоголя во время лечения бензодиазепинами противопоказан.

Антациды обычно не влияют на всасывание бензодиазепинов, но лучше принимать препараты в разное время.

Клозапин может усилить фармакологические и токсические действия некоторых бензодиазепинов (описано для **диазепама, лоразепама и флуразепама**).

Локсапин может усилить фармакологические и токсические действия **лоразепама** (необходимо тщательное наблюдение за пациентом).

Дилтиазем и *верапамил* могут нарушать метаболизм некоторых бензодиазепинов (описано для **мидазолама** и **триазолама**), так что эти препараты теряют свойство препаратов короткого действия.

Пробенецид может вызвать более скорое начало и более продолжительное действие (описано для **мидазолама** и **лоразепама**).

Теофиллин может противодействовать эффектам бензодиазепинов (предполагают, на уровне мозговых аденозиновых рецепторов).

Бензодиазепины могут повысить концентрацию *дигоксина* в крови.

Антидот

Флумазенил (см. стр. 159).

■ Диазепам

Апаурин (Aparin)

КРКА Таблетки 2 и 5 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Апо-диазепам (Apo-diazepam)

Apotex Таблетки 2, 5 и 10 мг

Валиум (Valium)

Roche Таблетки 5 и 10 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Диазепам (Diazepam)

Многие производители Таблетки 2, 5 и 10 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл
Суппозитории 10 мг
Клизмы в тубах 2,5 мг/1,25 мл,
5 мг/2,5 мл и 10 мг/2,5 мл

Диазепекс (Diazepex)

Grindex Таблетки 2 и 5 мг

Диамп (Diamam)

Sun Таблетки 5 мг

Калмпоуз (Calmpose)

Ranbaxy Таблетки 5 мг

Реланиум (Relanium)

Polfa Таблетки 5 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Седуксен (Seduxen)

Gedeon Richter Таблетки 5 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Сибазон (Sibazonum)

Многие производители Таблетки 5 мг
Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Бензодиазепин длительного действия со снотворным, анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами. Применение для лечения *status epilepticus* — см. стр. 88, при спастических состояниях — стр. 145, в качестве препарата для наркоза — стр. 158.

Внимание! Внутривенное введение диазепама может вызвать угнетение и остановку дыхания, поэтому допустимо только в присутствии обученного персонала и средств для проведения искусственной вентиляции легких.

Не следует смешивать раствор диазепама с другими средствами в одном шприце.

Внутривенное введение диазепама может сопровождаться болью по ходу вены.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 2–10 мг 3–4 раза в день, пожилым и ослабленным пациентам — 2,5–7,5 мг/сутки, причем две трети принимают на ночь и одну треть — в течение дня.

Детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет назначают 1,25–5 мг/сутки на 1–4 приема, 2–6 лет — 2,5–7,5 мг/сутки, 7–14 лет — 5–15 мг/сутки.

В качестве премедикации назначают 5 мг на ночь перед операцией и 5 мг за 2 ч до введения в анестезию.

Парентерально ▶

Вводят взрослым внутримышечно по 2–10 мг при необходимости через каждые 4 ч, детям — по 40–300 мкг/кг через каждые 2–4 ч, но не более 600 мкг/кг через каждые 8 ч.

В качестве премедикации вводят внутримышечно за 30–60 мин до операции: взрослым 10–20 мг, детям старше 6 месяцев — 0,2–0,3 мг/кг.

Для седации при проведении манипуляций вводят внутривенно взрослым 10–20 мг (не более 30 мг, желательно в крупную вену), детям старше 6 месяцев — 0,1–0,2 мг/кг.

При эпилептическом статусе максимальная суточная доза составляет 3 мг/кг, при столбняке — 3–4 мг/кг.

Ректально ▶

При острой тревоге и ажитации назначают взрос-

лым в виде клизмы в дозе 0,5 мг/кг, при необходимости повторяют введение через 12 ч. У пожилых разовая доза составляет 0,25 мг/кг.

Суппозитории применяют у взрослых по 10–30 мг/сутки (можно на несколько приемов).

Детям применяют при фебрильных судорогах в виде клизмы (как альтернатива внутривенному применению) по 0,5 мг/кг (максимально 10 мг). Суппозитории по этому показанию не применяют из-за слишком медленного всасывания.

■ Лоразепам

Апо-лоразепам (Apo-lorazepam)

Апотех Таблетки 0,5, 1 и 2 мг

Ативан (Ativan)

Wyeth-Ayerst Таблетки 1 мг
0,4 % р-р для инъекций ампула 1 мл

Лорафен (Lorafen)

Polfa Драже 1 и 2,5 мг

Мерлит (Merlit)

Ebewe Таблетки 1 и 2 мг

Бензодиазепин короткого действия со снотворным, анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами. Применение для лечения *status epilepticus* — см. стр. 88.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 мг 2–3 раза в день; в психиатрической практике — до 10 мг/сутки.

При бессоннице доза составляет 1–2 мг перед сном.

В качестве премедикации назначают 2–3 мг на ночь перед операцией и 2–4 мг за 1–2 ч до введения в анестезию.

Для предотвращения тошноты и рвоты при проведении химиотерапии (в комбинации с **дексаметазоном**) принимают 1–2 мг до начала химиотерапии.

Парентерально ▶

Вводят при острой панической атаке 0,025–0,03 мг/кг, при необходимости повторяют введение через 6 ч.

В качестве премедикации вводят внутримышечно 0,05 мг/кг за 60–90 мин или внутривенно 0,05 мг/кг за 30–45 мин до введения в анестезию.

Не рекомендуют вводить парентерально детям.

■ Оксазепам

Апо-оксазепам (Apo-oxazepam)

Апотех Таблетки 10, 15 и 30 мг

Нозепам (Nozepam)

Многие производители Таблетки 10 мг

Оксазепам (Oxazepam)

Glaxo Таблетки 10 мг

Тазепам (Tazepam)

Polfa Таблетки 10 мг

Активный метаболит диазепама — транквилизатор короткого действия со снотворным, анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 10–15 мг 3–4 раза в день, в тяжелых случаях — по 15–30 мг 3–4 раза в день. У пожилых не следует превышать дозу 40 мг/сутки. Доза у детей составляет 1 мг/кг/сутки.

При бессоннице у взрослых доза составляет 10–30 мг перед сном.

■ Феназепам

Феназепам (Phenazepam)

Многие производители Таблетки 0,5, 1 и 2,5 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Элпезам (Elpezam)

Эллара 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Бензодиазепин длительного действия со снотворным, анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 0,25–0,5 мг 2–3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 3–5 мг/сутки.

При эпилепсии доза составляет 2–10 мг/сутки, при алкогольной абстиненции — 2,5–5 мг/сутки, при бессоннице — 0,25–2,5 мг перед сном. Курс лечения при приеме внутрь — 2 месяца.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно 0,5–1 мг, средняя суточная доза — 3–5 мг, в тяжелых случаях — до 9 мг. Курс лечения при парентеральном введении — до 4 недель.

■ Хлордиазепоксид

Хлозепид (Chlozepidum)

Акрихин Таблетки 5 мг

Элениум (Elenium)

Polfa Драже 10 мг

Бензодиазепин длительного действия со снотворным, анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 5–10 мг 2–4 раза в день, при необходимости дозу повышают до 60–100 мг/сутки на несколько приемов.

При бессоннице доза составляет 10–20 мг перед сном.

У детей 4–7 лет суточная доза составляет 5–10 мг, 8–14 лет — 10–20 мг, 15–18 лет — 20–30 мг на 3–4 приема.

■ Алпразолам

| | |
|--------------------------------|--|
| Алзолам (Alzolam) | |
| <i>Sup</i> | Таблетки 0,25, 0,5 и 1 мг |
| Алпокс (Alprox) | |
| <i>Oxford</i> | Таблетки 0,25 и 1 мг |
| Алпразолам (Alprazolam) | |
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 0,25 и 1 мг |
| Алпрокс (Alprox) | |
| <i>Orion</i> | Таблетки 0,25, 0,5 и 1 мг |
| Золомакс (Zolomax) | |
| <i>Grindex</i> | Таблетки 0,25 и 1 мг |
| Кассадап (Cassadan) | |
| <i>Pliva</i> | Таблетки 0,25 и 0,5 мг |
| Ксанакс (Xanax) | |
| <i>Pfizer</i> | Таблетки 0,25, 0,5, 1 и 2 мг Таблетки ретард 0,5 и 1 мг |
| Неурол (Neuroi) | |
| <i>Lechiva</i> | Таблетки 0,25 и 1 мг |
| Фронтин (Frontin) | |
| <i>Egis</i> | Таблетки 0,25, 0,5 и 1 мг |
| Хелекс (Helex) | |
| <i>KPKA</i> | Таблетки 0,25, 0,5 и 1 мг |

Бензодиазепин длительного действия, занимает промежуточное положение между снотворными и «дневными» транквилизаторами. Обладает анксиолитическим, центральным миорелаксирующим и умеренным антидепрессантным эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 0,25–0,5 мг 3 раза в день. Дозу повышают постепенно (через каждые 3–4 дня). Максимальная суточная доза 4 мг (при тревоге) и 10 мг (при панических приступах).

Таблетки ретард можно принимать 1–2 раза в сутки.

■ Бромазепам

| | |
|---------------------------|---------------------|
| Лексотан (Lexotan) | |
| <i>Roche</i> | Таблетки 1,5 и 6 мг |

Бензодиазепин короткого действия, занимает промежуточное положение между снотворными и «дневными» транквилизаторами: обладает анксиолитическим действием, в высокой дозе — седативным и центральным миорелаксирующим эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 1,5–3 мг на ночь или на 1–2 приема в сутки, максимально 18 мг/сутки (в стационаре).

■ Гидазепам

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| Гидазепам (Gidazepamum) | |
| <i>Мосхимфармпрепараты</i> | Таблетки 20 и 50 мг |

«Дневной» транквилизатор с анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 20–50 мг 3 раза в день, при мигрени — 40–60 мг/сутки.

При алкогольной абстиненции обычная доза составляет 150 мг/сутки, максимальная — 500 мг/сутки.

■ Клоразепат дикалия

| | |
|--|---------------------------|
| Апо-клоразепат (Аpo-clorazepat) | |
| <i>Apotex</i> | Капсулы 3,75, 7,5 и 15 мг |
| Транксен (Tranxene) | |
| <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Капсулы 5 и 10 мг |

«Дневной» транквилизатор длительного действия с анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами. Применение в качестве противосудорожного средства — см. стр. 98.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 10–30 мг 1 раз в сутки (до 50 мг под контролем врача), детям старше 9 лет — 0,5 мг/кг/сутки на несколько приемов.

■ Медазепам

| | |
|-----------------------------|---|
| Мезапам (Mezapam) | |
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 10 мг Гранулы для суспензии внутрь 2 мг |
| Нобритем (Nobritem) | |
| <i>ICN</i> | Капсулы 5 мг |
| Рудотель (Rudotel) | |
| <i>Pliva</i> | Таблетки 10 мг |

«Дневной» транквилизатор длительного действия с анксиолитическим, противосудорожным и центральным миорелаксирующим эффектами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым амбулаторно — 5 мг утром и 10 мг вечером; в стационаре по 10 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 40 мг (амбулаторно) и 60 мг (в стационаре).

Детям 1–2 лет назначают по 1 мг 2–3 раза в день, 3–6 лет — по 1–2 мг 2–3 раза в день, 7–10 лет — по 4–8 мг 3–4 раза в день, старше 10 лет — по 6–10 мг до 6 раз в сутки.

■ Тофизопам

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Грандаксин (Grandaxin) | |
| <i>Egis</i> | Таблетки 50 мг |

«Дневной» транквилизатор короткого действия с умеренным антидепрессантным эффектом (при глубокой депрессии монотерапия тофизопамом не рекомендуется). В отличие от большинства бензодиазепинов, не обладает центральным миорелаксирующим и противосудорожным действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 50–300 мг/сутки на 1–3 приема, у детей дозу уменьшают вдвое.

Транквилизаторы других групп

■ Буспирон

Буспар (Buspar)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 5 и 10 мг

Спитомин (Spitomin)

Egis Таблетки 5 и 10 мг

В отличие от бензодиазепинов, оказывает анксиолитическое и антидепрессантное действие без противосудорожного, седативного и центрального миорелаксирующего эффекта. Действие обусловлено влиянием на серотониновые рецепторы 5-HT_{1A}; кроме того, блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы. Эффект проявляется через 1–2 недели лечения и достигает максимума через 4 недели.

Риск развития устойчивости и зависимости к буспирону незначителен, однако его обычно применяют коротким курсом (не более нескольких месяцев). Не облегчает симптомы бензодиазепиновой абстиненции.

Показания

- Генерализованная тревога, паническое расстройство, вегето-сосудистая дистония.
- Алкогольная абстиненция.
- Легкая депрессия (в качестве вспомогательного средства).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная печеночная недостаточность, умеренная или выраженная почечная недостаточность, эпилепсия и склонность к судорогам, миастения, глаукома.

Не назначают во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и детям.

Побочные действия

Тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нервозность, возбуждение, *редко* — тахикардия, сердцебиение, боли за грудиной, дремота, оглушение, судороги (частота развития от 0,1 до 1%), экстрапирамидные расстройства, сухость во рту, усталость, потливость.

Взаимодействие с другими препаратами

Буспирон не потенцирует действие *алкоголя* (тем не менее от приема алкоголя рекомендуют воздержаться).

Противогрибковые средства из группы азолов и макролиды могут значительно усилить действие буспирона за счет снижения его метаболизма.

Противопоказано одновременное применение буспирона и *ингибиторов MAO*.

Флуоксетин может снизить эффективность буспирона (за счет антисеротониновой активности; избегают одновременного применения).

Флувоксамин может повысить концентрацию буспирона в крови, однако несмотря на это эффективность буспирона может снизиться (за счет антисеротониновой активности флувоксамина).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 5 мг 2–3 раза в день, при необходимости повышают ее через каждые 2–3 дня. Обычная доза — 15–30 мг/сутки, максимальная — 45 мг/сутки.

■ Гидроксизин

Атаракс (Atarax)

UCB

Таблетки 25 мг

Сироп внутрь 10 мг/5 мл во

флаконе 200 мл

Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

Гидроксизин (Hydroxyzin)

ICN

Драже 10 и 25 мг

Производное пиперазина, блокирует центральные М-холино- и гистаминовые рецепторы, оказывает выраженное седативное, умеренное анксиолитическое, а также противорвотное действие. Анксиолитическое действие проявляется в течение первой недели лечения и не прекращается после внезапной отмены препарата.

В отличие от бензодиазепинов не отмечено развитие зависимости.

Показания

Невроз, тревога и напряженность, абстиненция при алкоголизме, кожный зуд (в качестве симптоматического средства). Применяют также для премедикации к анестезии и в качестве противорвотного средства.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острая порфирия, печеночно-почечная недостаточность.

Осторожно назначают при нежелательности холинолитических симптомов (при закрытоугольной глаукоме, аденоме простаты, миастении).

Не применяют во время беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Побочные действия

Сонливость, тремор, судороги, сухость во рту, слабость.

При подкожном введении возможно повреждение тканей, при внутривенном — гемолиз.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует эффекты веществ, угнетающих ЦНС, изменяет противосудорожный эффект *фенитоина*.

Не влияет на активность *атропина* и других холинолитиков.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

В общей клинической практике назначают взрослым 25–100 мг/сутки на несколько приемов или однократно на ночь. Средняя доза составляет 50 мг/сутки (например, 12,5 мг утром и днем и 25 мг на ночь).

В психиатрии назначают обычно взрослым до 300 мг/сутки.

Детям в возрасте от 6 месяцев до 6 лет назначают 1 мг/кг/сутки в несколько приемов, старше 6 лет — начиная с дозы 15–25 мг/сутки, увеличивают при необходимости до 50–100 мг/сутки в несколько приемов.

Для седации (в том числе в качестве премедикации) взрослым назначают 50–100 мг, детям — 0,6 мг/кг.

В качестве противорвотного средства взрослым назначают 50–100 мг, детям — 1,1 мг/кг.

Максимальная разовая доза — 200 мг, суточная — 400 мг.

Внутримышечно ▶

При беспокойстве взрослым вводят по 50–100 мг до 4 раз в день, при кожном зуде — по 25 мг 3–4 раза в день.

Для седации (в том числе в качестве премедикации) взрослым вводят 50–200 мг (1,5–2,5 мг/кг), детям — 0,6 мг/кг.

В качестве противорвотного (в пред- и послеоперационном периоде) взрослым назначают 25–100 мг; детям — 1,1 мг/кг, при этом дозу наркотических средств можно уменьшить.

■ Бензоклидин**Оксилидин (Oxylidinum)**

Мосхимфармпрепараты Таблетки 20 и 50 мг

Уменьшает активность корковых нейронов и угнетает ретикулярную формацию мозга. Не обладает центральным миорелаксирующим действием. В умеренной степени блокирует ганглии, адрено- и гистаминорецепторы. Возможно использование в качестве «дневного» транквилизатора.

Показания

Невроз, тревожно-депрессивное состояние, психопатия, циклотимия,

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, печеночно-почечная недостаточность, миастения, беременность и лактация (на время лечения грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Нарушение функции печени и почек, ксеростомия, диспепсия, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует эффекты веществ, угнетающих ЦНС, и гипотензивных препаратов.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Начальная доза для взрослых составляет по 20 мг 3–4 раза в день; постепенно разовую дозу увеличивают до 60 мг, суточную — до 200–300 мг (в редких случаях — до 500 мг). Курс лечения — 15–60 дней и более.

■ Мепробамат**Мепротан (Meprotran)**

Многие производители Таблетки 200 и 400 мг

Точный механизм действия неизвестен. Оказывает анксиолитический и миорелаксирующий эффекты, угнетая многие отделы ЦНС, включая гипоталамус и лимбическую систему.

В настоящее время применяют редко из-за наличия более эффективных и безопасных препаратов.

Показания

Невроз, тревога и напряженность, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кожный зуд, климактерический и предменструальный синдромы, бессонница.

Противопоказания

Алкоголизм, выраженная дыхательная недостаточность, миастения, печеночно-почечная недостаточность, порфирия, гиперчувствительность.

Не применяют у детей младше 3 лет, во время беременности (особенно в I триместре) и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: дремота, атаксия, головокружение, невнятность речи, головная боль, слабость, нарушение аккомодации, парадоксальная реакция, эйфория, перевозбуждение.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечбиение, тахикардия, аритмии, переходящее изменение ЭКГ, обморок и артериальная гипотензия (возможно, со смертельным исходом).

Аллергические реакции от крапивницы до синдрома Стивенса-Джонсона, эксфолиативного и буллезного дерматита.

Со стороны системы крови (редко): тромбоцитопеническая пурпура; возможно развитие агранулоцитоза и апластической анемии (возможно, смертельной), но точная связь с приемом препарата не установлена.

Другие: парестезии, обострение симптомов порфирии. У пациентов с эпилепсией мепробамат может вызвать развитие судорог.

Описано привыкание к мепробамату и развитие синдрома отмены (вплоть до судорог). Если прием препарата продолжался недели и месяцы, его отменяют постепенно в течение 1–2 недель.

Взаимодействие с другими препаратами

Мепробамат потенцирует эффекты алкоголя, анальгетиков, нейролептиков, снотворных и антигипертензивных средств, а также препаратов для наркоза и периферических миорелаксантов.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают после еды, взрослым назначают по 200–400 мг 2–3 раза в день, максимальная суточная доза составляет 3 г. При бессоннице назначают 200–600 мг перед сном.

У пожилых и ослабленных пациентов дозу уменьшают.

Детям 3–8 лет назначают по 100–200 мг 2–3 раза в сутки, 8–14 лет — по 200 мг 2–3 раза в сутки.

Продолжительность курса лечения составляет 1–2 месяца.

■ Тетраметилтетраазабициклооктандион

Адаптол (Adaptol)

Олайнфарм Таблетки 300 и 500 мг

Мебикар (Mebicar)

Татхимфармпрепараты Таблетки 300 мг

Мебикс (Mebix)

Олифен Таблетки 500 мг

«Дневной» транквилизатор с ноотропным действием, не вызывает миорелаксации и снотворного эффекта (но усиливает действие снотворных средств). Механизм действия обусловлен влиянием на серотонинергическую систему организма, в малых и средних дозах усиливает эффект предшественника серотонина триптофана.

Показания

Неврозы и неврозоподобные состояния, сопровождающиеся раздражительностью, эмоциональной лабильностью, тревогой, страхом (в т.ч. у больных алкоголизмом в период ремиссии); легкие гипоманиакальные и тревожно-бредовые состояния без

грубых нарушений поведения и психомоторного возбуждения; резидуальные состояния после острых психозов с явлениями аффективной неустойчивости и остаточной продуктивной симптоматикой; хронический вербальный галлюциноз органического генеза; никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность (I триместр).

Побочные действия

Слабость, головокружение, артериальная гипотензия и гипотермия (нормализуются самостоятельно), диспепсия, аллергические реакции (кожный зуд).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 300–500 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза 3 г, суточная — 10 г. Курс лечения составляет от нескольких дней до 2–3 месяцев, при психических заболеваниях — до 6 месяцев, при никотиновой абстиненции — 5–6 недель.

■ Афобазол

Афобазол (Aphobazolum)

Валента Таблетки 5 и 10 мг

Производное 2-меркаптобензимидазола — анксиолитик без гипноседативного эффекта, миорелаксации, негативного влияния на память и внимание. Не вызывает лекарственной зависимости. Эффект развивается через 5–7 дней лечения, достигает максимума к концу 4-й недели и сохраняется еще 1–2 недели после окончания приема.

Показания

Тревожные состояния у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 10 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель, при необходимости суточную дозу увеличивают до 60 мг, а длительность лечения — до 3 месяцев.

Глава 7

Антидепрессанты

Ведущим методом лечения тревожно-депрессивных расстройств является медикаментозная терапия. Для лечения тревожных расстройств врачи общей практики применяют **транквилизаторы** (см. стр. 49) и **фитопрепараты** на основе травы зверобоя (стр. 70). Транквилизаторы **алпразолам** и **тофизолам** обладают самостоятельной умеренной антидепрессантной активностью. Острые симптомы паники купируются приемом **β -блокаторов** (**пропранолола**, **окспренолола**, см. стр. 267, 268; но не следует принимать β -блокаторы регулярно). Однако для лечения первичной депрессии применяют специальный класс медикаментов — антидепрессанты. Не следует комбинировать фитопрепараты и «большие» антидепрессанты.

Полагают, что эндогенная депрессия сопряжена с недостаточностью в ЦНС норадреналинергической и серотонинергической медиации. Все лекарственные средства, влияющие на состояние депрессии, воздействуют на депонирование моноаминов, их высвобождение или обратный захват. Антидепрессанты разделяют на три большие группы:

- ингибиторы нейронального захвата моноаминов (неселективные и селективные);
- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО);
- антидепрессанты других групп.

Общим свойством антидепрессантов является тимоаналептическое действие — положительное действие на эмоциональную сферу, что сопровождается улучшением настроения и общего психического состояния.

Препаратами 1-го ряда для лечения эндогенных депрессий считают **полициклические (трициклические и тетрациклические) антидепрессанты**. Они имеют преимущество перед ингибиторами МАО по частоте и выраженности побочных действий и безопасности взаимодействия с лекарственными препаратами и пищей. Тем не менее побочные эффекты достаточно часты и требуют начинать лечение с небольших доз.

У пожилых пациентов **селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)** могут быть предпочтительнее полициклических антидепрессантов, т.к. вызывают меньше холинолитических побочных действий и в меньшей степени обладают кардиотоксичностью при передозировке. Однако они вызывают больше побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота в 10–20 % случаев), способны нарушать потенцию у мужчин и, кроме того, они дороже.

Ингибиторы МАО — одни из самых эффективных антидепрессантов, однако из-за токсичности и многочисленных медикаментозных взаимодействий они редко являются препаратами 1-го ряда при эндо-

генной депрессии. Их назначают при неэффективности других средств, а также при атипичной депрессии.

При тяжелой депрессии назначают **венлафаксин**; в клинической практике в настоящее время появились новые, так называемые атипичные антидепрессанты (селективный стимулятор обратного захвата серотонина **тианептин**).

При ажитации в сочетании с депрессией к антидепрессантам целесообразно добавить транквилизатор (см. стр. 49). При психотической депрессии к антидепрессантам добавляют **галоперидол**, **перфеназин** или **трифлуоперазин** (см. стр. 76, 78, 80); некоторые антипсихотические средства (**флупентиксол**, **сульприд** и **сультоприд**) обладают собственной антидепрессантной активностью. Антидепрессантное действие отмечено также у **верапамила** (см. стр. 276) и **церебролизина** (стр. 133). При неэффективности антидепрессантов возможно назначение **солей лития** (стр. 88).

При неудаче медикаментозного лечения может быть показана электроимпульсная терапия.

Внимание! Не назначают одновременно 2 антидепрессанта.

После назначения антидепрессантов пациентов следует наблюдать в течение 2 недель. Обычно седативный или психостимулирующий эффекты развиваются раньше, чем тимоаналептический, поэтому в начальный период лечения повышен риск суицидальных попыток.

Прием антидепрессантов может вызвать гипонатриемию, особенно у пожилых, что может быть связано с нарушением секреции антидиуретического гормона. У пациентов, у которых появилась слабость, спутанность сознания и судороги, следует заподозрить гипонатриемию.

Для оценки эффективности лечения требуется не менее 4 недель (у пожилых — 6 недель); при отсутствии эффекта назначают другой препарат, при недостаточном эффекте продолжают лечение еще в течение 2 недель. Обычно для адекватной оценки эффективности терапии требуется 2–3 месяца.

По достижении ремиссии продолжают прием препарата еще в течение 4–6 месяцев (у пожилых — 12 месяцев). У пациентов с рецидивом депрессии в анамнезе может потребоваться курс лечения длительностью до 5 лет и более. Альтернативой антидепрессантам для поддерживающего лечения являются **препараты лития** (см. стр. 86).

Предупреждение

При длительном приеме антидепрессантов возможно развитие синдрома отмены, который проявляется желудочно-кишечными симптомами (тошнотой, рвотой, анорексией), головной болью, головокружением, ночными кошмарами и недомоганием. Постепенная отмена антидепрессантов (в течение 2 недель) может вызвать раздражительность, слабость, дремоту и расстройства сна.

Синдром отмены развивается чаще после длительного регулярного приема антидепрессантов (8 недель и более), особенно после приема ингибиторов МАО.

При отмене антидепрессантов дозу препарата следует снижать постепенно в течение не менее 4 недель (до 6 месяцев у пациентов, длительно получавших поддерживающее лечение).

Ингибиторы нейронального захвата моноаминов

Трициклические антидепрессанты

Препараты этой группы близки по строению к фенотиазинам и обладают тремя фармакологическими эффектами: блокируют аминную помпу, вызывают седацию и обладают периферической и центральной антихолинергической активностью. В отличие от фенотиазинов, которые действуют на дофаминовые рецепторы, трициклические антидепрессанты подавляют обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах. Эффект развивается спустя 2–4 недели от начала лечения.

Амитриптилин, доксепин, кломипрамин и тримипрамин обладают седативным, **имипрамин** — стимулирующим действием. Седативное действие **нортриптилина** выражено незначительно.

Неудача лечения может быть связана с неадекватностью применяемых доз; низкие дозы для начального лечения применяют обычно у пожилых.

Показания

Депрессия. Средства с выраженным седативным действием применяют при депрессии в сочетании с расстройством сна и состоянием тревоги, со стимулирующим действием — при апатии и заторможенности.

Доксепин — состояние тревоги.

Кломипрамин — обсессивно-фобические расстройства.

Другие:

- энурез у детей — амитриптилин, имипрамин, нортриптилин;
- хронический болевой синдром (мигрень, хроническая головная боль, диабетическая нейропатия, болезненный тик, боль в онкологической практике, периферическая нейропатия, постгерпетическая невралгия, боли при артрите) — амитриптилин 50–100 мг/сутки, доксепин 50–300 мг/сутки, имипрамин 75–150 мг/сутки, кломипрамин 10–150 мг/сутки, тримипрамин; возможно, их обезболивающий эффект не связан с антидепрессантной активностью;
- язвенная болезнь — доксепин;
- панические расстройства — имипрамин, кломипрамин;
- нервная булимия — имипрамин, амитриптилин;

- кожные болезни (хроническая крапивница, ангионевротический отек, ночной зуд при эктопической экземе) — доксепин 10–30 мг/сутки, тримипрамин 50 мг/сутки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нежелательность холинолитических эффектов (глаукома, аденома простаты, задержка мочи, паралитическая кишечная непроходимость) — кроме **пипофезина**. Избегают назначения в остром периоде инфаркта миокарда.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Имипрамин противопоказан также при застойной сердечной недостаточности, печеночно-почечной недостаточности и склонности пациента к судорогам. Развитие судорог описано также при применении **кломипрамина**.

Применение у детей

Амитриптилин — не применяют у детей младше 6 лет.

Амитриптилин + хлордiazепоксид — не назначают детям.

Доксепин — не применяют у детей младше 12 лет.

Имипрамин — не применяют у детей младше 2 лет.

Кломипрамин — не применяют у детей младше 5 лет.

Нортриптилин — не применяют у детей младше 6 лет (у детей старше 6 лет назначают для лечения ночного энуреза).

Тримипрамин — не применяют у детей младше 12 лет.

Пипофезин — не применяют у детей.

Побочные действия

Чаще всего встречаются седация и холинолитические эффекты.

Внимание! Применение трициклических антидепрессантов считают фактором риска развития внезапной смерти у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, обморок, гипертензия, тахикардия и сердцебиение, инфаркт миокарда, аритмии, блокада сердца, ухудшение течения сердечной недостаточности.

Со стороны ЦНС: заторможенность (особенно у пожилых), нарушение концентрации, галлюцинации, дезориентация, снижение памяти, нервозность, тревога, агитация, мания, расстройство сна, ночные кошмары, обострение психотических расстройств, усталость, головная боль, судороги.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, эозинофилия, пурпура, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, анорексия, диарея, метеоризм, дисфагия, слюнотечение, стоматит, глоссит, спазмы в животе, панкреатит.

Со стороны эндокринной системы: у мужчин — гинекомастия и увеличение яичек, у женщин — нагрубание молочных желез, расстройство месячного цикла и галакторея. Кроме того, возможны нарушение либидо, болезненная эякуляция, импотенция, учащенное мочеиспускание.

Другие: гипертермия (при приеме **кломипрамина** в комбинации с нейролептиками; возможно, проявление злокачественного нейролептического синдрома), изменение массы тела, заложенность носа, костно-суставные и мышечные боли, алопеция.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, изменяющие концентрацию трициклических антидепрессантов в крови, представлены в таблице 7–1.

Одновременный прием с *ингибиторами МАО* противопоказан (интервал между приемом трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО должен составлять не менее 2 недель, при назначении **имипрамина** и **кломипрамина** этот срок увеличивают до 3 недель). Так как *фуразолидон* также обладает способностью ингибировать МАО, одновременного приема также избегают (интервал также должен составлять не менее 2 недель).

Одновременный прием трициклических антидепрессантов и *солей лития* может спровоцировать симптомы литиевой токсичности несмотря на терапевтическую концентрацию лития в крови.

■ Амитриптилин

Амизол (Amyzol)

| | |
|------------|---|
| <i>Лек</i> | Таблетки 10 и 25 мг Р-р для инъекций 20 мг/ампула 2 мл |
|------------|---|

Амитриптилин (Amitriptylin)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 10, 25 и 50 мг Р-р для инъекций 20 мг/ампула 2 мл |
|-----------------------------|---|

Апо-амитриптилин (Apo-amitriptyline)

| | |
|---------------|-----------------------------|
| <i>Apotex</i> | Таблетки 10, 25, 50 и 75 мг |
|---------------|-----------------------------|

Веро-амитриптилин (Vero-amitriptylin)

| | |
|-----------------|----------------|
| <i>Верофарм</i> | Таблетки 25 мг |
|-----------------|----------------|

Саротен (Saroten)

| | |
|-----------------|---|
| <i>Lundbeck</i> | Таблетки 10 и 25 мг Капсулы ретард 50 мг |
|-----------------|---|

Эливел (Eliwel)

| | |
|------------|---------------------|
| <i>Sun</i> | Таблетки 10 и 25 мг |
|------------|---------------------|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых составляет 25–50 мг на ночь, затем дозу постепенно повышают в течение 5–6 суток до 150–200 мг/сутки на 2–3 приема (большую часть препарата принимают на ночь). При исчезновении признаков депрессии дозу снижают до 50–100 мг/сутки. Максимальная суточная доза для амбулаторного лечения — 150 мг, для стационарного — 300 мг. У пожилых и ослабленных пациентов суточная доза не должна превышать 100 мг.

Капсулу ретард принимают 1 раз в день на ночь, при необходимости дозу увеличивают до 2–3 капсул на ночь. Поддерживающая доза составляет по 1–2 капсулы в день на 1 прием.

При депрессии детям 6–12 лет назначают 10–30 мг (1–5 мг/кг) в день на несколько приемов, старше 12 лет — по 10 мг 3 раза в день.

При энурезе детям 6–10 лет назначают по 10–20 мг в день, 11–16 лет — по 25–50 мг в день.

Таблица 7–1. Препараты, влияющие на концентрацию трициклических антидепрессантов в крови

| Препараты, повышающие концентрацию трициклических антидепрессантов в крови | Препараты, снижающие концентрацию трициклических антидепрессантов в крови |
|--|---|
| Вальпроевая кислота | Барбитураты (однако возможно усиление воздействия на ЦНС и дыхание; разделение во времени приема позволяет снизить седативный эффект) |
| Верапамил и дилтиазем (описано для имипрамина) | Рифампицин (описано для нортриптилина) |
| Лабеталол (описано для имипрамина) | Холестирамин может снизить биодоступность трициклических антидепрессантов |
| Пароксетин (описано для имипрамина и дезипрамина ¹) | |
| Пропафенон (описано для дезипрамина ¹) | |
| Противогрибковые препараты из группы азолов (флуконазол, кетоконазол) | |
| Сертралин (возможно развитие «серотонинового синдрома»; описано для амитриптилина и дезипрамина ¹) | |
| Флуоксетин (может быть необходимо снижение дозы трициклических антидепрессантов на 75 %) | |
| Флувоксамин (избегают одновременного назначения) | |
| Хинидин (описано для имипрамина и дезипрамина ¹) | |
| Циметидин (предпочтение отдают ранитидину и другим H ₂ -блокаторам) | |

¹ Дезипрамин — активный метаболит имипрамина, применяют в США в качестве антидепрессанта.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно (медленно) по 20–40 мг до 4 раз в день, затем (через 7–10 суток) постепенно переходят на прием препарата внутрь (доза 20 мг парентерально эквивалентна 50 мг амитриптилина внутрь). Курс лечения не должен превышать 6–8 месяцев.

■ Амитриптилин + хлордiazепоксид**Амиксид (Amixid)**

| | |
|------------|----------------------|
| <i>Sun</i> | Таблетки 25 + 10 мг |
| | Таблетки 25 + 5 мг |
| | Таблетки 12,5 + 5 мг |

Комбинированный препарат, назначают при депрессии, сопровождающейся тревогой.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Принимают после еды. Начальная доза — по 1 таблетке 2–3 раза в день, при необходимости ее увеличивают до 6 таблеток в сутки. Через 3–4 недели, после получения терапевтического эффекта, дозу можно уменьшить. Если состояние пациента через 3–4 недели не улучшилось, дальнейшая терапия нецелесообразна.

Пожилым пациентам в амбулаторной практике назначают по $\frac{1}{2}$ –1 таблетке на ночь.

■ Доксепин**Доксепин (Doxepin)**

| | |
|--------------|--------------------|
| <i>Pliva</i> | Капсулы 10 и 25 мг |
|--------------|--------------------|

Трициклический антидепрессант с анксиолитическим действием, нашел применение при депрессии у пациентов с неврозами, при психотических расстройствах с депрессией или беспокойством, при депрессии или возбуждении при алкоголизме.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При умеренной депрессии взрослым назначают 75 мг/сутки на 1–2 приема, дальнейшую дозу подбирают индивидуально (обычно она составляет 75–150 мг/сутки). При выраженной депрессии и тревоге эффективная доза составляет 300 мг/сутки. При нарушении сна большую часть суточной дозы можно принимать на ночь.

У пожилых начальная доза составляет 10–50 мг/сутки.

Подросткам старше 12 лет назначают 0,5 мг/кг/сутки.

Средняя длительность лечения составляет 2–3 недели.

■ Имипрамин**Мелипрамин (Melipramin)**

| | |
|-------------|------------------------------------|
| <i>Egis</i> | Драже 25 мг |
| | Р-р для инъекций 25 мг/ампула 2 мл |

Трициклический антидепрессант со стимулирующим действием.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Взрослым назначают вначале 75 мг/сутки, постепенно повышая дозу до 150–250 мг/сутки, затем по достижении клинического эффекта снижают до поддерживающей 50–150 мг/сутки. При нетяжелой депрессии поддерживающая доза составляет 25–50 мг. Максимальная суточная доза для взрослых — 200 мг (в амбулаторных условиях) и 300 мг (в условиях стационара).

У пожилых начальная доза составляет 10 мг/сутки, повышают ее постепенно до 30–50 мг/сутки.

Детям 3–6 лет назначают 5 мг на ночь, 6–12 лет — 10–30 мг/сутки на 2 приема, подросткам старше 12 лет — 25–50 мг/сутки. Максимальная суточная доза у детей — 100 мг.

При энурезе детям 6–7 лет назначают 25 мг, 8–11 лет — 50 мг, старше 11 лет — 75 мг 1 раз в сутки на ночь, максимальная длительность лечения — 3 месяца.

Внутримышечно ▶

Вводят по 25 мг 3 раза в день в комбинации с приемом препарата внутрь 25 мг. Ежедневно можно увеличивать дозу на 25 мг. Через неделю дозу можно начать снижать до поддерживающей (25 мг/сутки + внутрь 50 мг). С 13-го дня продолжают только прием внутрь.

Парентерально не вводят детям младше 12 лет.

■ Кломипрамин**Анафранил (Anafranil)**

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| <i>Novartis</i> | Таблетки 10 и 25 мг |
| | Таблетки ретард 75 мг |
| | Р-р для инъекций 25 мг/ампула 2 мл |

Клофранил (Clofranil)

| | |
|------------|----------------|
| <i>Sun</i> | Таблетки 25 мг |
|------------|----------------|

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Взрослым назначают по 25 мг 2–3 раза в день (можно принимать суточную дозу 1 раз в день на ночь). В течение первой недели дозу повышают до 50 мг 2–3 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 250 мг.

У пожилых пациентов начальная доза составляет 10 мг с постепенным повышением дозы до 30–50 мг/сутки в течение 10 дней.

Таблетку ретард принимают 1 раз в день (желательно на ночь).

При обсессивно-фобических расстройствах назначают 25 мг/сутки (пожилым — 10 мг), затем в течение 2 недель повышают дозу до 100–150 мг/сутки.

Детям при энурезе назначают в начальной дозе 10 мг на ночь. Постепенно увеличивают дозу до 20 мг/сутки (в возрасте от 5 до 7 лет), 20–50 мг/сутки (8–14 лет) или 50 мг/сутки (старше 14 лет). При отсутствии эффекта в течение 1 недели дозу повышают. По достижении клинического эффекта продолжают лечение в

течение 1–3 месяцев, постепенно снижая дозу.

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят взрослым 25–50 мг/сутки, дозу постепенно увеличивают на 25 мг ежедневно до 100–150 мг/сутки.

Внутривенно назначают 50–75 мг капельно в течение 1,5–3 ч 1 раз в день.

Детям парентерально препарат не вводят.

■ Нортриптилин

Аллегрон (Allegron)

Dista Таблетки 10 и 25 мг

Активный метаболит амитриптилина, обладает несколько меньшим числом побочных действий.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 25 мг 3–4 раза в день (суточную дозу можно принять однократно на ночь), при необходимости повышают дозу до 150 мг/сутки.

У пожилых доза составляет 30–50 мг/сутки на несколько приемов.

Детям 6–7 лет при энурезе назначают 10 мг, 8–11 лет — 10–20 мг, старше 11 лет — 25–35 мг на ночь. Максимальная длительность лечения — 3 месяца.

■ Тримипрамин

Сурмонтил (Surmontil)

Aventis Капсулы 50 мг
Таблетки 10 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза у взрослых и подростков старше 12 лет составляет 50–75 мг/сутки на 1 (на ночь) или несколько приемов. При необходимости дозу повышают до 150–300 мг/сутки.

У пожилых пациентов начальная доза составляет по 10–25 мг 3 раза в день.

■ Пипофезин

Азафен (Azafen)

Мосхимфармпрепараты Таблетки 25 мг

Трициклический антидепрессант с седативным действием. Не оказывает холинолитического действия, поэтому можно использовать у пациентов с глаукомой.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 25–50 мг 2 раза в день. При хорошей переносимости постепенно увеличивают дозу до 150–200 мг/сут, а в некоторых случаях — до 400 мг. После достижения желаемого эффекта переходят на поддерживающую дозу 25–75 мг/сут.

Тетрациклические антидепрессанты

Тетрациклические антидепрессанты обладают центральной норадреналинергической и серотонинергической активностью. Из побочных действий отмечают седацию.

Показания

Депрессия, особенно с сопутствующим расстройством сна.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не назначают пациентам младше 18 лет.

Мапротилин — судорожная готовность (включая эпилепсию), нежелательность холинолитических симптомов (закрытоугольная глаукома, аденома простаты), острый период инфаркта миокарда, сердечная аритмия, нарушение сердечной проводимости, выраженное нарушение функции почек и печени.

Миансерин — мания, тяжелое нарушение функции печени, острый инфаркт миокарда. Осторожно применяют при сахарном диабете, сердечной, печеночной и/или почечной недостаточности, а также при нежелательности холинолитических симптомов (аденома простаты, закрытоугольная глаукома).

Миртазапин — осторожно назначают препарат пациентам с эпилепсией и органическими поражениями мозга (из-за риска развития судорог), с нарушениями функции печени и/или почек, пациентам со стенокардией и/или недавно перенесенным инфарктом миокарда, сердечной аритмией, артериальной гипотензией, при нежелательности холинолитических симптомов (аденома простаты, закрытоугольная глаукома), сахарным диабетом.

Применение во время беременности и в период лактации

Мапротилин — применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; препарат следует отменить по меньшей мере за 7 недель до родов. Грудное вскармливание следует прекратить.

Миансерин и миртазапин — не применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, нарушение проводимости, аритмии, артериальная гипертензия.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, мелкокоразмашистый тремор, атаксия, судороги, миоклония, дизартрия, парестезии, слабость, дискинезия, нарушение координации, сонливость или бессонница, агрессивность, повышение аппетита и концентрации внимания, усиление депрессии, галлюцинации, дезориентация, шум в ушах, изменение вкуса, обострение психотических расстройств.

Сонливость развивается у половины пациентов, принимающих **миртазапин**.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, гепатит (с желтухой или без), повышение трансаминаз в крови. В случае возникновения желтухи прием миртазапина следует прекратить.

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз (особенно **миансерин** и **миртазапин**), апластическая анемия (**миансерин**), эозинофилия, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: нарушение либидо и потенции, гинекомастия, галакторея, синдром неадекватной секреции АДГ.

Другие: алопеция, крапивница, кожная сыпь (возможно, с зудом), фоточувствительность, отеки.

Мапротилин — антихолинергические эффекты (повышение внутриглазного давления, задержка мочи, сухость во рту, запор, нарушение аккомодации).

Контроль

В первые 3 недели приема **миансерина** и **миртазапина** следует контролировать общий анализ крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременный прием мапротилина и *пропранолола* повышает риск развития побочных действий мапротилина.

Интервал после приема *ингибиторов МАО* должен составлять не менее 2 недель.

Комбинация **мапротилина** и **миансерина** с *противосудорожными средствами* снижает их эффективность.

Алкоголь и *диазепам* усиливают действие **миртазапина**.

■ Мапротилин

Ладисан (Ladisan)

Pliva Таблетки 25 мг
Р-р для инъекций 25 мг/ампула 2 мл

Люддиомил (Ludiomil)

Novartis Таблетки 10, 25, 50 и 75 мг
Р-р для инъекций 25 мг/ампула 5 мл

Наряду с антидепрессивным, мапротилин обладает анксиолитическим и седативным эффектами. По своим фармакологическим свойствам близок к трициклическим антидепрессантам. Оказывает холинолитические побочные действия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная суточная доза составляет 25–75 мг на 1–3 приема, максимальная суточная при амбулаторном приеме — 150 мг, стационарном — 225 мг.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно в разовой дозе 25–50 мг капельно в течение 1,5–2 ч, при необходимости введения более высоких доз (75–150 мг) длительность

инфузии должна составлять 2–3 ч. По достижении терапевтического эффекта (через 1–2 недели) переходят на прием препарата внутрь.

■ Миансерин

Леривон (Lerivon)

Organon Таблетки 30 мг

Миансерин не обладает холинолитической активностью, не оказывает выраженного влияния на захват нейромедиаторов и активность МАО, а также в меньшей степени обладает кардиотоксическим эффектом. Вызывает седацию.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают преимущественно на ночь, но можно разделить суточную дозу на несколько приемов. Начальная доза составляет 30 мг, эффективная — 30–90 мг/сутки. Курс лечения составляет несколько месяцев.

■ Миртазапин

Ремерон (Remeron)

Organon Таблетки 15, 30 и 45 мг

Сильный антагонист 5-НТ₂ и 5-НТ₃ рецепторов, оказывает антидепрессивное действие через 5-НТ₁-рецепторы, кроме того, блокирует пресинаптические α₂-адренорецепторы. Антагонизм к Н₁-рецепторам обуславливает выраженный седативный эффект, слабый антагонизм к мускариновым рецепторам — относительно низкую вероятность развития холинергических побочных действий.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — 15 мг 1 раз в сутки перед сном. Дозу меняют в зависимости от эффекта и выраженности побочных действий с интервалом 1–2 недели. Эффективная суточная доза составляет 15–45 мг.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) избирательно подавляют обратный захват серотонина без существенного влияния на захват норадреналина и дофамина. Из известных препаратов подобным действием обладает **тразодон**; синтезированы также новые средства **милнаципран**, **пароксетин**, **сертралин**, **флувоксамин**, **флуоксетин**, **циталопрам** и **эсциталопрам**.

В отличие от полициклических антидепрессантов, СИОЗС не вызывают седации, холинолитических эффектов и ортостатической гипотензии, однако вызывают больше побочных действий со стороны ЖКТ.

Показания

- Депрессия.
- Другие:
 - ✓ обсессивно-фобические расстройства — пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам;
 - ✓ панические расстройства — пароксетин, циталопрам, эсциталопрам;
 - ✓ предменструальный синдром — флуоксетин;
 - ✓ посттравматический стресс — пароксетин.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый период инфаркта миокарда.

Осторожно назначают при эпилепсии и склонности к судорогам, проведении электроимпульсной терапии, маниакальных расстройствах в анамнезе, сахарном диабете, закрытоугольной глаукоме, желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе, а также при нарушении функции печени и почек.

Избегают одновременного приема алкоголя, а также работы, требующей повышенного внимания.

Применение во время беременности и лактации

Тразодон — не применяют во время беременности и лактации.

Милнаципран — не применяют в I триместре беременности, кормление грудью следует прекратить.

Пароксетин — во время беременности применяют в случае крайней необходимости. Грудное вскармливание следует прекратить.

Сертралин — во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Флувоксамин и флуоксетин — не применяют во время беременности и в период лактации.

Циталопрам — во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Эсциталопрам — безопасность применения во время беременности не установлена (в опытах на животных показана токсичность препарата в отношении плода); грудное вскармливание следует прекратить.

Применение у детей

Тразодон — не применяют у детей моложе 8 лет.

Милнаципран — не применяют у детей младше 15 лет.

Пароксетин и флуоксетин — указаний на возможность применения у детей нет.

Сертралин — безопасность применения у детей младше 6 лет не установлена.

Флувоксамин — не применяют у детей моложе 8 лет.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипер- или гипотензия, обморок, тахикардия, сердцебиение, боли в грудной клетке, эктопический желудочковый ритм, ортостатическая гипотензия, брадикардия, остановка сердца.

Со стороны ЦНС: головокружение, утомляемость, сонливость, парестезии, дезориентация, тремор, «серотониновый синдром» (ажитация, тремор, миоклонус, потоотделение, тошнота, рвота, гипертермия, гипертонический криз).

Со стороны ЖКТ: запор или диарея, сухость и горечь во рту, тошнота, рвота, анорексия с потерей веса (описан также обратный эффект — повышение аппетита и прибавка веса).

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, нейтропения.

Другие: нарушение либидо, изменение зрения, заложенность носа, поражение печени (повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия, внутрипеченочный холестаз).

Тразодон — приапизм с последующей импотенцией (необходимо немедленно отменить препарат).

Пароксетин — маниакальная или параноидальная реакция, делирий, эйфория, большие эпилептические припадки, агрессивность. При лечении панических расстройств описано ухудшение клинической симптоматики. Возможно также развитие экстрапирамидных расстройств и гепатита (очень редко). Синдром отмены при использовании пароксетина встречается чаще.

Сертралин — панкреатит, гепатит, желтуха, расстройство менструального цикла, парестезии, тромбоцитопения (редко).

Флувоксамин — гипомания и маниакальное состояние.

Циталопрам — судороги (в исключительных случаях).

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют комбинировать с ингибитором MAO типа A *моклобемидом* (при необходимости вначале назначают минимальные дозы под тщательным врачебным контролем; **эсциталопрам** назначают минимум через день после отмены моклобемида), осторожно комбинируют с ингибитором MAO типа B *селегилином* вследствие риска развития серотонинового синдрома. Развитие серотонинового синдрома возможно также при применении вместе с серотониновыми препаратами (*трамадолом*, *триптанами*). При необходимости назначения одновременно СИОЗС и тразодона используют очень низкие дозы.

СИОЗС повышают чувствительность к *симпатомиметикам* (в т. ч. входящим в состав средств для лечения простуды) с развитием «серотонинового синдрома».

Ципрогептадин может снизить действие СИ-ОЗС на уровне рецепторов (рекомендуют отменить ципрогептадин).

Циметидин может повысить концентрацию СИ-ОЗС (описано для **пароксетина**). Рекомендуют использовать другие H_2 -блокаторы.

Фенотиазины могут повысить концентрацию в крови и токсичность **тразодона**, *карбамазепин* — снизить ее.

Описано снижение концентрации в крови **пароксетина** при одновременном применении *барбитуратов*.

Флуоксетин и флувоксамин ингибируют окислительные процессы в печени и таким образом повышают концентрацию в крови многих препаратов. Для **флуоксетина** описано повышение концентрации в крови:

- ✓ *астемизола* и *терфенадина* (избегают одновременного применения),
- ✓ *карбамазепина*,
- ✓ *клозапина* (возможно развитие судорог),
- ✓ *непрямых антикоагулянтов* (необходим контроль протромбинового времени через 10 суток после назначения и отмены флуоксетина),
- ✓ *солей лития*,
- ✓ *терфенадина*,
- ✓ *трициклических антидепрессантов* и *тразодона*,
- ✓ *фенитоина*,
- ✓ *циклоспорина*.

Флувоксамин повышает концентрацию в крови:

- ✓ *астемизола* и *терфенадина* (избегают одновременного применения),
- ✓ *варфарина* (необходим контроль протромбинового времени через 10 суток после назначения и отмены флувоксамина),
- ✓ *бензодиазепинов*, которые метаболизируются реакциями окисления (см. стр. 51),
- ✓ β -блокаторов (описано для *пропранолола* и *метопролола*),
- ✓ *буспирона* (однако действие буспирона может снизиться за счет антисеротонинового действия),
- ✓ *карбамазепина*,
- ✓ *клозапина*,
- ✓ *галоперидола* (может быть необходимо изменение дозы: если пациент получал флувоксамин, медленно титруют галоперидол; если пациент получал галоперидол, необходимо изменение дозы при назначении и отмене флувоксамина),
- ✓ *теофиллина* (необходимо снижение дозы теофиллина на $1/2$),
- ✓ *трициклических антидепрессантов*,
- ✓ *такрина*.

Кроме того, комбинация **флуоксетина** и *галоперидола* может спровоцировать развитие тяжелых экстрапирамидных расстройств, *декстрометорфана* — галлюцинации (избегают одновременного назначения).

Одновременное назначение **флуоксетина** и β -блокаторов или *пимозиды* может вызвать выражен-

ную брадикардию (описано для *пропранолола* и *метопролола*; менее вероятно для *сotalола*).

Назначение **флувоксамина** и *солей лития* может вызвать тяжелую сомнолентность и сомнолентную кому.

■ Тразодон

Триттико (Trittico)

CSC

Таблетки ретард 75 и 150 мг

Антидепрессант с седативным действием.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 75 мг 2 раза в день или 150 мг однократно на ночь. В последующем дозу можно увеличить до 450 мг/сутки, причем большую часть дозы лучше принимать перед сном. В условиях стационара дозу можно увеличить до 600 мг/сутки на несколько приемов.

■ Милнаципран

Иксел (Ixel)

Pierre Fabre

Капсулы 25 и 50 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают во время еды по 50 мг 2 раза в день в течение нескольких месяцев.

■ Пароксетин

Аркетис (Arketic)

Medochemie

Таблетки 20 мг

Паксил (Paxil)

Glaxo

Таблетки 20 мг

Плизил (Plizil)

Pliva

Таблетки 20 мг

Рексетин (Rexetin)

Gedeon Richter

Таблетки 20 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают утром 20 мг. При недостаточном эффекте дозу увеличивают на 10 мг/сутки с интервалом не менее 1 недели. Максимальная суточная доза составляет 60 мг.

У пожилых и ослабленных пациентов начальная доза — 10 мг/сутки, максимальная — 40 мг/сутки.

■ Сертралин

Асентра (Asentra)

КРКА

Таблетки 50 и 100 мг

Золофт (Zoloft)

Pfizer

Таблетки 50 и 100 мг

Серлифт (Serlift)

Ranbaxy

Таблетки 50 и 100 мг

Стимулотон (Stimuloton)

Egis

Таблетки 50 и 100 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 13 лет 50 мг 1 раз в день утром или вечером. При недостаточном эффекте дозу повышают на 50 мг/сутки в течение 8 недель до максимальной суточной 200 мг.

У детей 6–12 лет начальная доза составляет 25 мг/сутки, повышают ее через 1 неделю до 50 мг/сутки, затем на 50 мг/сутки до максимальной 200 мг/сутки.

■ Флувоксамин**Феварин (Fevarin)**

Solvay Таблетки 50 и 100 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Начальная доза составляет 50–100 мг на один прием. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 150–200 мг/сутки на 2–3 приема. Максимальная суточная доза составляет 300 мг.

■ Флуоксетин**Апо-флуоксетин (Apo-fluoxetine)**

Apotex Капсулы 10 и 20 мг

Депрекс (Deprex)

Lechiva Капсулы 20 мг

Депрексетин (Deprexetin)

Polfa Капсулы 20 мг

Депренон (Deprenon)

Slovakofarma Капсулы 20 мг

Портал (Portal)

Lek Капсулы 20 мг

Продеп (Prodep)

Sun Капсулы 20 мг

Прозак (Prozac)

Lilly Капсулы 20 мг

Профлузак (Profluzak)

Акрихин Капсулы 20 мг

Флоксет (Floxet)

Egis Капсулы 20 мг

Флувал (Fluval)

КРКА Капсулы 20 мг

Флуксонил (Fluxonil)

Orion Таблетки 10 мг

Капсулы 20 мг

Флунаст (Flunast)

Ranbaxy Капсулы 20 мг

Флуоксетин (Fluoxetine)

Многие производители Капсулы 20 мг

Флуоксикар (Fluoxicare)

Pharnacare Капсулы 20 мг

Фрамекс (Framex)

Gedeon Richter Капсулы 20 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При депрессии назначают 20 мг утром с последующим повышением не более чем до 80 мг/сутки на

2–3 приема, при булимии и обсессивно-маниакальных расстройствах — до 60 мг/сутки на 3 приема.

При предменструальной дисфории назначают по 20 мг/сутки в течение 6 месяцев.

■ Циталопрам**Ципрамил (Cipramil)**

Lundbeck Таблетки 20 и 40 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При депрессии начальная доза составляет 20 мг 1 раз в день, максимальная суточная — 60 мг (у пожилых — 40 мг).

При панических расстройствах начальная доза — 10 мг, через 1 неделю дозу повышают до 20 мг/сутки. Обычная доза — 20–30 мг/сутки, максимальная — 60 мг (у пожилых — 40 мг).

■ Эсциталопрам**Ципралекс (Cipralelex)**

Lundbeck Таблетки 5, 10 и 20 мг

Изомер циталопрама.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При депрессии начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, максимальная суточная — 20 мг.

При панических расстройствах начальная доза — 5 мг, через 1 неделю дозу повышают до 10 мг/сутки.

Антидепрессантный эффект обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения, после исчезновения симптомов заболевания требуется продолжить лечение еще в течение 6 месяцев.

Максимальный антипанический эффект развивается через 3 месяца лечения.

У пациентов старше 65 лет используют половинные дозы, осторожно назначают при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). При нарушении функции печени начальная доза в течение 2 недель составляет 5 мг/сут.

Ингибиторы**моноаминоксидазы**

Моноаминоксидаза (МАО) вызывает окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов, в т. ч. нейромедиаторов: норадреналина, дофамина и серотонина. Вызываемое ингибиторами МАО торможение инактивации и накопление этих нейромедиаторов в головном мозге рассматривают как ведущий компонент их антидепрессивного действия.

Общим недостатком препаратов этой группы был риск развития артериальной гипертензии (так называемый «сырный», или тираминовый, эффект:

повышение АД при употреблении в пищу продуктов, содержащих тирамин или его предшественник тирозин) и неблагоприятное действие на печень и другие органы. Кроме того, ингибиторы MAO первого поколения (**транилципромин**, **фенелзин**) вызывали необратимое и неизбирательное ингибирование фермента (для его восстановления требовался срок до 2 недель).

Современные ингибиторы MAO, применяемые для лечения депрессивных состояний, вызывают селективное или обратимое ингибирование MAO. Они в меньшей степени вступают во взаимодействие с другими препаратами (в т. ч. другими антидепрессантами, см. ниже) и реже требуют ограничения диеты (при применении моклобемида допустимо принимать до 2 кг мягкого сыра и 200 г — твердого, или до 70 г экстракта дрожжей). Тем не менее, их редко применяют в качестве препаратов первого ряда и чаще назначают при атипичной (экзогенной) депрессии или при неэффективности других антидепрессантов.

■ Моклобеמיד

Аурорикс (Augorix)

Roche

Таблетки 150 и 300 мг

Селективный ингибитор MAO преимущественно типа А обратимого действия, по химической структуре близок к сульпириду (см. стр. 82). Проявляет тимоаналептические и отчетливые психостимулирующие свойства: улучшает настроение, увеличивает психическую и двигательную активность, повышает способность к концентрации внимания. Не оказывает седативного действия и не нарушает скорость психомоторных реакций.

Показания

Депрессия, социальная фобия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острое нарушение сознания.

Осторожно назначают при тиреотоксикозе и феохромоцитоме (теоретически возможно развитие артериальной гипертензии), а также при шизофрении (необходимо продолжить прием нейролептиков).

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (следует соотнести ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода). Клинический опыт применения у детей отсутствует.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, расстройство сна, агитация, раздражительность, спутанность сознания, парестезии, нечеткость зрения. При шизофреническом психозе возможно усугубление симптоматики (необходимо назначение нейролептика).

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, изжога, чувство переполнения желудка, диарея или запор.

Другие: кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница).

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное назначение моклобемида и средств, повышающих концентрацию серотонина (например, большинства антидепрессантов), следует производить с осторожностью. В отдельных случаях возможно развитие «серотонинового синдрома»: гипертермии, спутанности сознания, повышения рефлексов и миоклонуса. Производитель разрешает начинать терапию другими антидепрессантами сразу после отмены моклобемида (без периода «вымывания»), и наоборот, с соблюдением мер предосторожности. В то же время, стандартные рекомендации предусматривают соблюдение интервала между назначением моклобемида и большинства других антидепрессантов, равного 1 неделе (при использовании *пароксетина* и *сертралина* — 2 недели, при назначении *флуоксетина* этот срок увеличивают до 5 недель).

Несовместим с селективным ингибитором MAO типа В *селегилином* (см. Антипаркинсонические средства, стр. 122). При одновременном применении *леводопы* возможно развитие артериальной гипертензии.

Усиливает и удлинняет эффект *симпатомиметиков* и *опиоидов*.

При одновременном применении моклобемида и *агонистов 5-HT₂-серотониновых рецепторов* («*триптанов*») возрастает риск нейротоксичности; одновременного применения моклобемида с *суматриптаном* и *ризатриптаном* избегают, дозу *золмитриптана* снижают.

Избегают одновременного назначения моклобемида и *сибутрамина* (сибутрамин назначают не ранее 2 недель после отмены моклобемида).

При сочетании с некоторыми средствами, входящими в состав противокашлевых комбинированных препаратов и средств против простуды (*декстрометорфаном*, *эфедрином*, *псевдоэфедрином*, *фенилпропаноламином*) возрастает риск развития побочных действий (одновременного применения избегают).

Циметидин замедляет метаболизм моклобемида (дозу моклобемида уменьшают вдвое).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают препарат после еды. При депрессии начальная суточная доза составляет 300 мг на 2 приема, при тяжелой депрессии ее можно увеличить до 600 мг (при переходе с других антидепрессантов доза моклобемида в течение 1-й недели не должна превышать 300 мг/сутки). Дозу повышают не ранее чем через 1 неделю. Для оценки клинического эффекта продолжают прием препарата в течение 4–6 недель. После достижения клинического эффекта дозу снижают.

При социальной фобии начальная суточная доза составляет 300 мг на 2 приема, через 4 дня повышают ее до 600 мг/сутки. Курс лечения составляет не менее 8–12 недель.

При нарушении функции печени дозу снижают до $1/2$ – $1/3$.

■ Пирлиндол

Нормазидол (Normazidol)

Olainfarma Таблетки 25 и 50 мг

Пиразидол (Pyrazidolum)

Мастерлек Таблетки 25 и 50 мг

Антидепрессант со сбалансированным действием, обратимо ингибирует MAO преимущественно типа А и частично ингибирует обратный захват серотонина. Обладает также ноотропной активностью. Не обладает холинолитическим действием.

Показания

Депрессия (в т. ч. сенильная и при алкогольной абстиненции), болезнь Альцгеймера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания системы крови, острый гепатит.

Не применяют во время беременности и в период лактации, а также в младенческом возрасте.

Побочные действия

Сухость во рту, потливость, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружение, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с другими *ингибиторами MAO* (*моклобемидом*, *селегилином*) и *фуразолидоном* (интервал должен составлять 1–2 недели).

Может усилить реакцию на применение *симпатомиметиков*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 50–75 мг/сутки на 2 приема, постепенно дозу повышают на 25–50 мг/сутки до терапевтической 150–300 мг/сутки. По достижении терапевтического эффекта (через 2–4 недели) дозу снижают до поддерживающей. Максимальная суточная доза — 400 мг на 2–3 приема.

Антидепрессанты других групп

■ Венлафаксин

Эфектин (Efectin)

Wyeth Таблетки 37,5 и 75 мг
Деро — капсулы ретард 75 и 150 мг

Не относится к трициклическим, тетрациклическим и другим известным антидепрессантам. Механизм действия обусловлен усилением нейромедиаторной активности в ЦНС: является сильным ингибитором обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина и слабым — дофамина. Не оказывает влияния на мускариновые, гистаминовые и α_1 -адренергические рецепторы и на моноаминоксидазу.

Оказывает также противорвотное действие.

Показания

Депрессия, генерализованное беспокойство.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени и почек.

Осторожно назначают при инфаркте миокарда в анамнезе, прогрессирующих заболеваниях сердца, эпилепсии и мании в анамнезе, поражении печени и почек, а также при глаукоме.

Несовместим с *ингибиторами MAO* (ингибиторы MAO рекомендуют назначать через 7 дней после прекращения приема венлафаксина).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

По различным данным, до $1/5$ пациентов прекращают лечение венлафаксином из-за развития побочных действий. Чаще встречаются тошнота, сонливость, бессонница, слабость, нарушение эякуляции, головная боль, нервозность, сухость во рту, чувство тревоги, астения, потливость, запор, сухость во рту. На фоне лечения венлафаксином возможно постепенное развитие артериальной гипертензии. Кроме того, отмечено появление анорексии и дозозависимой потери веса, *редко* — судороги.

Как и при приеме других антидепрессантов, в начале лечения необходимо наблюдение за пациентами в связи с увеличением риска суицида.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременный прием ингибиторов MAO, а также препаратов зверобоя, агонистов серотониновых рецепторов («триптанов»), сибутрамина и декстрометорфана может способствовать развитию серотонинового синдрома.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают вместе с едой, начальная суточная доза составляет 75 мг на 2–3 приема. В зависимости от переносимости и клинического эффекта дозу можно увеличить до 150 мг/сутки и, далее, до 225 мг/сутки. Дозу повышают не более чем на 75 мг/сутки через каждые 4 дня. У госпитализированных пациентов при необходимости можно увеличить дозу до 350 мг/сутки. Безопасная продолжительность лечения не установлена.

Капсулы ретард принимают 1 раз в день.

У пациентов с выраженной печеночной или почечной недостаточностью требуется снижение дозы на 50 %.

В случае, если курс лечения составлял более 1 недели, препарат отменяют постепенно в течение не менее 1 недели.

■ Ребоксетин

Эдронакс (Edronax)

Pharmacia & Upjohn Таблетки 2 и 4 мг

Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, оказывает стимулирующее действие.

Показания

Депрессия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная почечная и печеночная недостаточность.

Осторожно назначают при эпилепсии, сопутствующих заболеваниях сердца, биполярном психозе, задержке мочи и аденоме предстательной железы.

Несовместим с *ингибиторами MAO*.

Не применяют во время беременности, в период лактации (кормление грудью следует прекратить) и у детей и подростков. Не рекомендуют назначать пожилым пациентам.

Побочные действия

Расстройство сна, потливость, головокружение, постуральная гипотензия, парестезии, импотенция, расстройство мочеиспускания, задержка мочи (в основном у мужчин), сухость во рту, запор, тахикардия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 4 мг 2 раза в день, при необходимости через 3–4 недели дозу повышают до 10 мг/сутки на несколько приемов. Максимальная суточная доза — 12 мг.

■ Дулоксетин

Симбалта (Cymbalta)

Lilly Капсулы 30 и 60 мг

Интрив (Yentreve)

Lilly Капсулы 20 мг

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам.

Показания

Депрессия, диабетическая нейропатия (болевая форма), недержание мочи на фоне стресса у женщин.

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсированная закрытоугольная глаукома.

Несовместим с ингибиторами MAO.

Осторожно применяют при обострении маниакального/гипоманиакального состояния (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии (в т.ч. в анамнезе), мидриазе, повышении внутриглазного давления или риске развития острого приступа закрытоугольной глаукомы, нарушении функции почек и/или печени, повышенной вероятности суицидальных попыток.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Тошнота, головная боль, сухость во рту, слабость, бессонница или сонливость, расстройство стула, повышение аппетита, гипергидроз, нарушение либидо.

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют принимать дулоксетин в комбинации с ингибиторами MAO или в течение, как минимум, 14 дней после их отмены. Перед приемом ингибиторов MAO после окончания приема дулоксетина следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуемая начальная доза при депрессии и диабетической нейропатии составляет 60 мг 1 раз в день. При необходимости возможно увеличение дозы до максимальной дозы 120 мг в день на 2 приема.

При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) начальная доза 30 мг 1 раз в день.

При печеночной недостаточности следует снизить начальную дозу препарата или сократить кратность приема.

При недержании мочи на фоне стресса назначают по 40 мг 2 раза в день (снижение начальной дозы до 20 мг 2 раза в день может уменьшить побочные действия). Эффект оценивают через 2–4 недели лечения.

■ Тианептин

Коаксил (Coaxil)

Servier Таблетки 12,5 мг

Атипичный трициклический антидепрессант. В отличие от «типичных» антидепрессантов, не подавляет, а повышает скорость обратного захвата серотонина клетками коры головного мозга и гиппокампа, увеличивает число и длину апикальных дендритов пирамидальных клеток гиппокампа, а также понижает реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на стресс. Обладает также анксиолитическим действием; занимает промежуточное положение между стимулирующими и

седативными антидепрессантами. Снижает ощущение тоски, улучшает настроение, купирует двигательную заторможенность, повышает общий тонус.

Не оказывает антихолинергического действия, не взаимодействует с адренергическими, дофаминовыми, серотониновыми, гистаминовыми и бензодиазепиновыми рецепторами, не вызывает привыкания.

Показания

Депрессия, в т. ч. тревожно-депрессивные состояния при неврозах и патологии ЖКТ, алкогольная абстиненция.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Несовместим с *ингибиторами MAO* (перерыв в лечении должен составлять не менее 2 недель).

Не применяют во время беременности, в период лактации (кормление грудью следует прекратить) и у детей и подростков младше 15 лет.

Препарат необходимо отменить за 24–48 ч до анестезиологического пособия.

Побочные действия

Возникают редко и проходят самостоятельно.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, бессонница или сонливость, снижение скорости реакции, ночные кошмары, астения, тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, обморок, экстрасистолия, стенокардия.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, анорексия, гастралгия, тошнота, рвота, запор или диарея, метеоризм.

Другие: чувство жара, спазмы в гортани, затруднение дыхания, боли в пояснице.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают перед едой по 12,5 мг 3 раза в день. Лечение прекращают постепенно (в течение 1–2 недель).

Пожилым и пациентам с сопутствующей почечной недостаточностью назначают по 12,5 мг 2 раза в день.

Фитопрепараты

Фитопрепараты принимают при слабой и умеренно выраженной депрессии. Противопоказаний к приме-

нению не выявлено. Из побочных действий описано развитие фотосенсибилизации.

Гелариум гиперикум (*Helarium hypericum*)

Bionorica Экстракт травы зверобоя драже
255–285 мг

Не применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 драже 3 раза в день.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Деприм (*Deprim*)

Lek Таблетки 60 мг (0,3 мг в пересчете на гиперин)
Форте — капсулы 425 мг (0,75–1,3 мг в пересчете на гиперин)

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке 3 раза в день, детям старше 6 лет — 1–2 таблетки/сутки. Препарат Форте назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 капсуле 3 раза в день.

Курс лечения — не менее 2 недель.

Негрустин (*Negrustin*)

Hexal Капсула
Р-р внутрь: флакон 50 мл

Назначают во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 капсуле 1–2 раза в день или по 1 мл раствора 3 раза в день. Курс лечения — 6–8 недель.

Глава 8

Антипсихотические средства

Антипсихотические средства («нейролептики», или «большие транквилизаторы») применяют для лечения шизофрении, токсического делирия, агитированной депрессии и других тяжелых психотических расстройств. При шизофрении они более эффективны для купирования продуктивной психической симптоматики, чем негативной, хотя некоторые препараты обладают активирующим действием. Острые симптомы шизофрении лучше поддаются лечению, чем хронические.

Считают, что антипсихотическая активность типичных нейролептиков связана с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов, при этом они проявляют различную степень избирательности к кортикальным дофаминовым структурам. С угнетением медиаторной активности дофамина связано развитие общих для всех типичных нейролептиков побочных эффектов, в частности экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии. Кроме того, разные группы препаратов и отдельные препараты различаются по влиянию на образование, накопление, высвобождение и метаболизм медиаторов и их взаимодействие с рецепторами в различных структурах мозга: холинергическими, α₁-адренергическими и гистаминовыми, что определяет индивидуальный профиль побочных действий каждого отдельного препарата. Антагонизм к гистаминовым рецепторам определяет выраженность седации, серотониновым — увеличение массы тела, холинергическим — задержку мочи, сухость во рту, расстройство аккомодации, запор, синусовую тахикардию, к α₁-адренергическим — развитие ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии. Назначение препаратов из другого класса позволяет изменить профиль побочных эффектов и улучшить клиническую эффективность.

Внимание! Назначение двух антипсихотических средств чаще всего не повышает эффективности лечения, но может увеличить риск развития побочных эффектов.

По химической структуре и фармакологическим свойствам типичные нейролептики разделяют на группы:

● Производные фенотиазина:

✓ **алифатические** фенотиазины (**левопромазин, хлорпромазин, промазин**): отличаются наличием тормозного компонента, вызывают вялость, интеллектуальную и моторную заторможенность, пассивность и апатию, по силе седативного эффекта превосходят все прочие средства; в умеренной степени оказывают холинолитическое действие и вызывают

экстрапирамидные расстройства (в картине последних преобладают заторможенность и гипокинезия вплоть до акинетического синдрома); высок риск развития ортостатической гипотензии; **левопромазин** обладает некоторым антидепрессантным действием;

✓ **пиперидины** (**пипотиазин, перициазин, тiorидазин**): обладают менее выраженной антипсихотической активностью, не оказывают гипноседативного действия и редко вызывают экстрапирамидные расстройства и ортостатическую гипотензию, зато оказывают выраженное холинолитическое действие;

✓ **пиперазины** (**перфеназин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин**): обладают стимулирующим действием; оказывают незначительное холинолитическое действие, но выше риск развития экстрапирамидных расстройств (с преобладанием гиперкинетических и дискинетических симптомов) и ортостатической гипотензии.

● **Производное бутирофенона галоперидол** оказывает выраженное антипсихотическое действие с умеренным седативным эффектом. Кроме того, он обладает противорвотным, аналгезирующим, жаропонижающим, противосудорожным и антигистаминным действием. Часто вызывает экстрапирамидные расстройства, в связи с чем одновременно назначают противопаркинсонические средства. Риск развития холинолитических симптомов и ортостатической гипотензии не высок. По сравнению с галоперидолом **дроперидол** обладает менее выраженной антипсихотической активностью и чаще применяется в анестезиологии (см. стр. 152).

● **Производное дифенилбутилпиперидина пимозид** оказывает умеренное седативное и холинолитическое действие, вызывает экстрапирамидные расстройства; риск развития ортостатической гипотензии не высок.

● **Производные тиоксантена** (**зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен**) оказывают выраженное антипсихотическое действие в сочетании с умеренным антидепрессантным, анксиолитическим, а также снотворным и противорвотным (у хлорпротиксена) или активирующим (у флупентиксола) эффектом. Оказывают относительно выраженное холинолитическое действие.

● **Бензамиды** (вещества, сходные по строению с метоклопрамидом) обладают нейролептическим, антидепрессивным, аналгетическим (при мигрени) и противорвотным действием. Из-за невысокого риска развития экстрапирамидных расстройств их иногда относят к атипичным нейролептикам. **Сульпирид** в дозе менее 600 мг/сутки оказывает растормаживающее действие, более 600 мг — антипсихотическое. В психиатрической практике обычно назначают в сочетании с другими антипсихотическими средствами и ан-

тидепрессантами при состояниях, сопровождающихся вялостью и заторможенностью. **Сультоприд** обладает умеренным антидепрессивным и растормаживающим действием. **Тиаприд** в небольших дозах оказывает стимулирующее, в больших — анксиолитическое действие. Кроме того, он устраняет явления абстиненции и эффективен при поздней дискинезии.

- **Локсапин** обладает незначительным холинолитическим, седативным действием, обладает умеренным риском развития экстрапирамидных расстройств и низким риском ортостатической гипотензии.
- В настоящее время имеются новые, так называемые **атипичные антипсихотические средства**. Первым средством нового ряда стал **клозапин**. Общим их свойством является большее сродство к серотониновым 5-HT₂-рецепторам по сравнению с D₂-дофаминовыми рецепторами (с этим связано общее для атипичных нейролептиков побочное действие — повышение массы тела). Действие на нейротрансмиттерные системы включает также антагонизм к одному или нескольким типам дофаминовых рецепторов (D₁, D₂, D₄, D₅), антагонизм к одному или нескольким типам серотониновых рецепторов (5-HT₂, 5-HT₆, 5-HT₇), антагонизм к α₁-адренергическим рецепторам, а также активность в отношении мускариновых, H₁-гистаминовых и никотиновых рецепторов. Атипичность этих средств определяется низкой способностью или неспособностью вызывать нейролептический синдром.

Новые (атипичные) антипсихотические средства могут быть полезны в ситуациях, когда неэффективны типичные нейролептики, в частности, при купировании негативной симптоматики. Детальнее о назначении атипичных нейролептиков см. стр. 83.

Показания

- Психотические расстройства. При лечении хронических заболеваний клинический эффект развивается через 6 недель. Целесообразно контролировать концентрацию препарата в плазме крови, начиная с 4–7 дня лечения, однако этот показатель не связан с клинической эффективностью.
- Неврозы с преобладанием тревоги и страха (особенно при подозрении, что пациент злоупотребляет транквилизаторами) — **галоперидол**, **перициазин**, **тиоридазин**, **трифлуоперазин**, **флупентиксол**, **флуфеназин**, **хлорпротиксен**.
- Биполярная мания — арипипразол, рисперидон.
- Депрессия — **флупентиксол**, **сульпирид**, **сультоприд**, арипипразол.
- Синдром Жилия де ла Туретта — **галоперидол**, **пимозид**, **хлорпромазин**.
- Хорея Гентингтона — **галоперидол**, **тиоридазин**, **флуфеназин**, **хлорпромазин**.
- Гиперкинезы (в т. ч. поздняя дискинезия и псевдопаркинсонизм при применении нейролептиков) — **тиаприд**.
- Хронический болевой синдром (в онкологической практике — в комбинации с опиоидами) — **левомепромазин**, **тиаприд**, **хлорпромазин**, **хлорпротиксен**.
- Мигрень — **сульпирид**.
- Тошнота и рвота (см. стр. 106).
- Проблемное поведение у детей — **галоперидол**, **перициазин**, **сульпирид**, **тиоридазин**, **хлорпромазин**, **хлорпротиксен**.
- Кожный зуд — **левомепромазин**, **перфеназин**, **хлорпромазин**, **хлорпротиксен**.

Противопоказания

Коматозное состояние, высокое содержание в крови других веществ, угнетающих функцию ЦНС, выраженная депрессия (кроме **зуклопентиксола**, **левомепромазина**, **флупентиксола** и **хлорпротиксена**, а также **бензамидов**), гиперчувствительность (имеется перекрестная гиперчувствительность между **производными фенотиазина**), угнетение функции костного мозга, заболевания системы крови, циркуляторный коллапс, поражение подкорковых центров, болезнь Паркинсона (**галоперидол**), церебральный и коронарный атеросклероз, феохромоцитома.

Осторожно назначают при почечной и печеночной недостаточности, заболеваниях сердца, при болезни Паркинсона (возможно ухудшение симптоматики), эпилепсии, депрессии, миастении *gravis*, аденоме предстательной железы и закрытоугольной глаукоме (особенно **перициазин**, **пипотиазин**, **промазин**, **тиопроперазин**, **хлорпротиксен**, **зотепин**).

Избегают назначения **бензамидов** пациентам, находящимся в состоянии тревоги и психомоторного возбуждения.

Зотепин не назначают при остром приступе подагры (избегают его применения в течение еще 3 недель после исчезновения симптомов).

Осторожно применяют у пожилых.

Применение во время беременности и в период лактации

В целом, применения большинства антипсихотических средств во время беременности следует избегать. Описано развитие экстрапирамидных расстройств у новорожденных от матерей, которые принимали нейролептики.

Грудное вскармливание при назначении большинства антипсихотических средств следует прекратить.

Галоперидол, зуклопентиксол, локсапин, перициазин, перфеназин, пимозид, пипотиазин, промазин, тиоридазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен — противопоказаны во время беременности.

Левомепромазин — противопоказан во время беременности. При отсутствии возможности отмены препарата во время беременности необходимо при-

менять минимально возможные дозы, снижая их к концу беременности во избежание развития у новорожденного холинолитических эффектов.

Тиопроперазин — точных данных о влиянии препарата на течение беременности нет. Рекомендуют избегать продолжительного применения в этот период и применять минимально возможные дозы перед родами; наблюдают за неврологической симптоматикой и пищеварительной системой новорожденного.

Трифлуоперазин применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Бензамиды ▶

Сульпирид — при необходимости применяют во время беременности и в период лактации в минимальной эффективной дозе коротким курсом.

Сультоприд и тиаприд не назначают во время беременности и в период лактации.

Атипичные антипсихотические средства ▶

Амисульприд, зотепин, клозапин и оланзапин и сертиндол — противопоказаны во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Арипипразол, кветиапин и рисперидон применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Применение у детей

Галоперидол — не применяют у детей младше 3 лет.

Зуклопентиксол — не применяют у детей.

Левомепромазин — безопасность применения у детей не установлена (у детей наиболее вероятно развитие экстрапирамидных симптомов).

Локсапин — не применяют у детей.

Перициазин — безопасность применения у детей не установлена (у детей, особенно грудных, наиболее вероятно развитие экстрапирамидных симптомов).

Перфеназин — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена (у детей выше риск развития экстрапирамидных симптомов).

Пимозид — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена (у детей выше риск развития экстрапирамидных симптомов).

Пипотиазин — безопасность применения у детей не установлена.

Промазин — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена (у детей выше риск развития экстрапирамидных симптомов).

Тиопроперазин — безопасность применения у детей не установлена (у детей выше риск развития экстрапирамидных симптомов).

Тиоридазин — не применяют у детей младше 1 года.

Трифлуоперазин — безопасность применения у детей младше 3 лет не установлена.

Флупентиксол — не применяют у детей.

Флуфеназин — не применяют у детей.

Хлорпромазин — не применяют у детей младше 6 месяцев.

Хлорпротиксен — не применяют у детей младше 6 лет.

Бензамиды ▶

Сульпирид и сультоприд осторожно назначают детям.

Тиаприд не назначают детям младше 7 лет.

Атипичные антипсихотические средства ▶

Арипипразол — применяют у детей старше 10 лет.

Амисульприд — не применяют у детей младше 15 лет.

Зотепин — не назначают пациентам младше 18 лет.

Кветиапин — безопасность применения у детей не установлена.

Клозапин — не применяют у детей младше 6 лет.

Оланзапин — не назначают пациентам младше 18 лет.

Рисперидон — см. стр. 85.

Сертиндол — не назначают пациентам моложе 18 лет.

Предупреждение

- Антипсихотические средства осторожно назначают пациентам, чья работа связана с вождением машин или потенциально опасными механизмами из-за риска снижения скорости психомоторных реакций.
- Следует избегать одновременного приема алкоголя.
- Отмену антипсихотических средств после длительного приема производят постепенно под тщательным наблюдением.

Побочные действия при применении типичных нейролептиков

- Описаны случаи внезапной смерти при применении типичных антипсихотических средств. Предрасполагающими факторами являются наличие ЧМТ и судорог в анамнезе. Причиной смерти может быть остановка сердца, асфиксия вследствие подавления кашлевого рефлекса, молниеносная аспирационная пневмония. Применение **фенотиазинов** у детей младше 1 года может стать причиной синдрома «внезапной смерти новорожденных».
- Экстрапирамидные расстройства.

Сочетание экстрапирамидных расстройств, гипертермии и вегетативных расстройств, связанных с применением нейролептиков, получило название **«Злокачественный нейролептический синдром»**. Диагностические критерии злокачественного нейролептического синдрома представлены в таблице 8–1.

Начальные признаки синдрома проявляются от нескольких часов до нескольких месяцев с момента начала лечения. Заболевание быстро прогрессирует. Злокачественный нейролептический синдром чаще всего связывают с применением пиперазиновых фенотиазинов (**перфеназина, трифлуоперазина и**

Таблица 8–1. **Диагностические критерии злокачественного нейролептического синдрома (B. Chertow, 1999)**

Условия возникновения

Применение нейролептиков (фенотиазин, тиоксантен, бутирофенонов) и дофамин-блокирующих средств (метоклопрамида)
Отмена противопаркинсонической терапии

Достоверные клинические признаки (100 %)

Гипертермия
Выраженная ригидность

Частые сопутствующие симптомы

Вегетативная дисфункция

Тахикардия
Потливость
Нестабильное артериальное давление

Экстрапирамидные расстройства

Дрожание
Насильственные движения
Кататоническая акинезия

Нарушения психики

Мутизм
Ажитация
Ступор/кома

Лабораторные изменения

Повышение уровня креатинфосфокиназы
Лейкоцитоз
Обезвоживание

флуфеназина) и бутирофенонов (**галоперидола**), а также депо-форм нейролептиков, но он может развиваться после применения **тиоридазина**, **клозапина** и **кветиаприна**, а также других средств. Развитие синдрома зависит от дозы, препарата и индивидуальной чувствительности пациента. Это осложнение является потенциально смертельным и требует немедленной отмены нейролептика.

Лечение осложнения окончательно не разработано. Могут быть эффективны **дантролен** (стр. 144) и **бромкриптин** (стр. 119).

Поздняя дискинезия — потенциально необратимое расстройство, возникает после длительного приема нейролептиков (2–5 лет), чаще у пожилых пациентов, особенно женщин. Проявляется произвольными хореатоидными движениями губ, языка, лицевой мускулатуры, жевательными движениями, произвольными движениями рук и ног, иногда туловища. Неизвестно, различаются ли препараты по своей способности вызывать позднюю дискинезию. Риск развития этого осложнения повышается при длительном приеме высоких доз, но синдром может развиваться и после кратковременного применения небольших доз нейролептиков. При отмене нейролептиков проявления синдрома могут уменьшиться или исчезнуть полностью. В то же время нейролептики способны по-

гасить проявления поздней дискинезии, однако, возможно, только маскируют течение патологического процесса. Антихолинергические средства способны ухудшить симптоматику. При поздней дискинезии назначают **тиаприд** (см. стр. 82); может быть эффективен **дилтиазем** (стр. 277).

К другим экстрапирамидным расстройствам относят псевдопаркинсонизм (развивается в 4–40 % случаев), акатизию (7–20 %), дистонию (2–50 %).

Псевдопаркинсонизм чаще развивается у пациентов младше 40 лет, получавших **галоперидол**. В большинстве случаев симптомы псевдопаркинсонизма требуют назначения противопаркинсонических средств (чаще **антимускариновых средств**, см. стр. 124; **леводопа** при псевдопаркинсонизме неэффективна).

Дистония (спазмы мышц шеи, ригидность мышц затылка, тризм и другие проявления) обычно проходит самостоятельно через 24–48 ч после отмены препарата.

Акатизия — это состояние постоянного мышечного расслабления и ощущения мышечной дрожи. Может проявиться после нескольких месяцев терапии. Наиболее чувствительны пациенты в возрасте 30–60 лет.

Для лечения экстрапирамидных расстройств уменьшают дозу антипсихотических средств и назначают **барбитураты** или антихолинергические средства, например **дифенгидрамин** (димедрол) 50 мг парентерально (детям 2 мг/кг; максимум 50 мг). Необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей и адекватную гидратацию. Для лечения акатизии применяют **бензодиазепины** (см. стр. 49), **амантадин** (стр. 118), **пропранолол** (стр. 267) и **клонидин** (клофелин, см. стр. 292).

- **Поведенческие расстройства** включают обострение психотических симптомов (например, галлюцинации), кататонию, летаргию, усталость, гиперактивность, агитацию, постуральное оглушение, депрессию (особенно при лечении мании при помощи **галоперидола**), эйфорию, параноидальные реакции.
- **Вегетативные расстройства**: сухость во рту, заложенность носа, тошнота, рвота, парестезии, анорексия, бледность, покраснение лица, слюнотечение, запор, диарея, атония кишечника, динамическая кишечная непроходимость (при применении **фенотиазин**), задержка мочи, парез мочевого пузыря, полиурия, энурез, приапизм, подавление эякуляции, импотенция у мужчин.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы**: артериальная гипер- или гипотензия, постуральная гипотензия, тахикардия (особенно при быстром повышении дозы), брадикардия и остановка сердца, циркуляторный коллапс, слабость. **Фенотиазины** вызывают депрессию миокарда и способствуют

развитию кардиомегалии, застойной сердечной недостаточности и сердечной аритмии, иногда смертельной (риск удлинения интервала QT и развития сердечной аритмии особенно высок при применении **пимозид** и **тиоридазин**). По влиянию на сердечно-сосудистую систему фенотиазины разделяются следующим образом (в убывающем порядке): производные пиперидина → алифатические → пиперазины. Значительной кардиотоксичностью обладает также **локсапин**.

- **Судороги:** некоторые препараты обладают эпилептигенным эффектом (алифатические фенотиазины → тиоксантены = бутирофеноны → пиперидины → пиперазины). Возможно одновременное назначение нейролептиков и противосудорожных средств. При проведении миелографии **фенотиазины** отменяют за 48 ч до проведения процедуры и назначают не ранее, чем через 24 ч после ее проведения (в т. ч. для купирования тошноты и рвоты).
- **Эндокринные нарушения:** расстройство лактации, масталгия, аменорея, нерегулярность месячного цикла, гинекомастия, изменение либидо, гипер- или гипогликемия, гипонатриемия, глюкозурия, повышение содержания холестерина в плазме крови.
- **Со стороны системы крови:** эозинофилия, лейкопения, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, *крайне редко* — апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения.
- **Со стороны печени:** через 2–4 нед лечения может появиться желтуха.
- **Реакции гиперчувствительности:** крапивница, зуд, ангионевротический отек, экзема, астма, анафилактикоидные реакции, выпадение волос, эксфолиативный дерматит и другие.
- **Со стороны зрения:** приступ глаукомы, фотофобия, двоение в глазах, птоз, миоз или мидриаз; **тиоридазин** чаще других нейролептиков вызывает пигментную ретинопатию.
- **Со стороны дыхательной системы:** ларингоспазм, бронхоспазм, высокий риск аспирации и асфиксии, одышка.
- **Другие:** повышение аппетита и прибавка в весе, полифагия, полидипсия, волчаночно-подобный синдром.

Побочные действия при применении атипичных антипсихотических средств

- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** боли в грудной клетке, гипер- или гипотензия, постуральная гипотензия, тахикардия. **Зотепин** и **кветиаприн** способны удлинять интервал QT и вызывать опасные для жизни нарушения сердечного ритма.
- **Со стороны ЦНС:** агрессивность, агитация, акатизия, беспокойство, оглушение, расстройство сна, бессонница, головокружение, головная боль, усталость, ригидность, судороги, обморок, тремор.

- **Со стороны ЖКТ:** боли в животе, запор, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота.
- **Со стороны системы крови:** агранулоцитоз чаще всего связывают с применением **клозапина**. Он обычно развивается через 4–10 недель лечения. Необходимо следить за проявлениями инфекции в ротовой полости и контролировать общий анализ крови. Кроме того, при применении атипичных нейролептиков возможны лейкопения и нейтропения. Описано развитие тромбоцитарной пурпуры при приеме **рисперидона**.
- **Со стороны дыхательной системы:** кашель, фарингит, ринит, инфекции верхних дыхательных путей.
- **Другие:** кожная сыпь, сухость кожи, суставные и мышечные боли, астения, лихорадка, потливость, расстройство зрения, увеличение массы тела, приапизм (*крайне редко*). При применении **кветиапина** возможно развитие гипотиреоза. **Оланзапин** способен вызвать кетоацидоз при сопутствующем сахарном диабете.

Взаимодействие с другими препаратами

Холинолитики могут снизить концентрацию **галоперидола** в крови, при этом способствуют развитию поздней дискинезии и ухудшению течения шизофрении (рекомендуют избегать одновременного применения).

Центральные холинолитические средства могут снизить антипсихотическое действие **фенотиазин**, при этом возможно усиление побочных холинолитических эффектов фенотиазинов. Применение **тригексифенидила (циклодола)** может вызвать повышение концентрации **хлорпромазина** в крови.

Барбитураты могут снизить концентрацию **галоперидола** в крови. Хотя указанную комбинацию иногда применяют при шизофрении, а галоперидол можно назначать при синдроме отмены барбитуратов, описан смертельный исход после внутримышечного введения галоперидола для лечения синдрома отмены барбитуратов (причина смерти — злокачественная гипертермия).

Карбамазепин и **фенитоин** могут снизить концентрацию **галоперидола**, а также других антипсихотических средств в крови (описано для **оланзапина**, **рисперидона** и **кветиаприна**); галоперидол может повысить концентрацию карбамазепина в крови.

При одновременном применении **галоперидола** и **флуоксетина** описано развитие тяжелых экстрапирамидных расстройств. **Флувоксамин** повышает концентрацию галоперидола в крови.

Одновременное применение **солей лития с фенотиазинами** или **галоперидолом** может вызвать нарушение сознания, энцефалопатию, экстрапирамидные расстройства, лихорадку, лейкоцитоз; требуется тщательное наблюдение за пациентом в течение первых 3 недель лечения.

Индометацин, хинидин и нефазодон могут повысить фармакологические и токсические эффекты **галоперидола, рифампицин** — снизить.

Пароксетин может повысить концентрацию **фенотиазинов** в крови (может быть необходимо снижение дозы).

Метилдопа может потенцировать антипсихотическое действие **галоперидола**, однако при одновременном применении возможно развитие психоза.

Клонидин (клофелин) может снизить эффективность **флуфеназина**; флуфеназин может усилить антигипертензивное действие клонидина (не было отмечено развития тахикардии или брадикардии).

Одновременное применение **пимозид** и *флуоксетина* может спровоцировать выраженную синусовую брадикардию.

Атипичные антипсихотические средства проявляют антагонизм к эффектам *леводопы* и *агонистов дофамина*.

Многие препараты способны повысить концентрацию **клозапина** в крови: *кофеин, циметидин* (рекомендуют использовать другие H_2 -блокаторы), *эритромицин*, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (*флуоксетин, флувоксамин, сертралин*), *вальпроевая кислота, ритонавир* (одновременное применение противопоказано), а также *рисперидон* (описана также возможность повышение концентрации в крови рисперидона при длительном одновременном применении).

Карбамазепин и *фенитоин* способны снизить концентрацию **клозапина** в крови.

Дозировка и применение

Эквивалентные дозы некоторых антипсихотических средств для приема внутрь представлены в таблице 8–2.

При установленном диагнозе шизофрении после начального лечения может потребоваться длительный прием нейролептиков, при этом у большинства пациентов достаточно принимать поддерживающую суточную дозу 1 раз в день.

Таблица 8–2. Эквивалентные дозы некоторых антипсихотических средств для приема внутрь

| Антипсихотическое средство | Суточная доза, мг |
|----------------------------|-------------------|
| Галоперидол | 2–3 |
| Локсапин | 10–20 |
| Пимозид | 2 |
| Тиоридазин | 100 |
| Трифлуперазин | 5 |
| Хлорпромазин | 100 |
| Клозапин | 50 |
| Рисперидон | 0,5–1 |
| Сульпирид | 200 |

Растворы-депо для инъекций применяют у пациентов, не выполняющих врачебные предписания. Растворы-депо типичных нейролептиков представлены в таблице 8–3, препарат депо **рисперидона** смотри стр. 85.

■ Галоперидол

Апо-галоперидол (Apo-haloperidol)

Apotex Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг

Галоперидол (Haloperidol)

Многие производители Таблетки 1, 1,5, 5 и 10 мг
Р-р внутрь 2 мг/мл: флакон 10 мл
0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
Деканоат (депо) — р-р масляный для инъекций 50 мг/ампула 1 мл

Галоприл (Haloprilum)

Здоровья 0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Сенорм (Senorm)

Sun Таблетки 0,25, 1,5 и 5 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
Деканоат (депо) — р-р масляный для инъекций 50 мг/ампула 1 мл

Нейролептик из группы бутирофенонов с выраженным антипсихотическим, противорвотным (см. стр. 109) и умеренным седативным действием. У детей с гиперактивностью устраняет избыточную двигательную активность и поведенческие расстройства.

Терапевтическая концентрация в крови составляет 5–12 нг/мл.

Дозировка и применение

При психотических расстройствах ▶

Дозировка и применение при остром психотическом расстройстве см. таблицу 8–4 (стр. 78). Максимальная суточная доза составляет 40 мг.

В менее острой ситуации назначают внутрь по 0,5–2 мг 2–3 раза в день (при устойчивости к медикаментозному лечению — по 3–5 мг 2–3 раза в день). Следует избегать приема более 100 мг/сутки.

Для поддерживающего лечения назначают внутримышечно галоперидола деканоат по 50–200 мг (до 300 мг) 1 раз в 4 недели (у пожилых начальная доза — 12,5–25 мг через каждые 4 недели).

Детям младше 5 лет назначают по 2 капли раствора внутрь 2 раза в день, детям старше 5 лет — по 5 капель 2 раза в день. При необходимости дозу увеличивают до получения клинического эффекта. При отсутствии эффекта в течение 1 месяца продолжать лечение нецелесообразно.

При сенильных психозах с ажитацией и спутанностью сознания ▶

Назначают внутрь по 0,5–1,5 мг 1–2 раза в день.

При тяжелой тревоге ▶

В качестве дополнительного средства назначают коротким курсом взрослым по 0,5 мг 2 раза в день.

При проблемном поведении у детей ▶

Детям 3–12 лет назначают внутрь по 0,05–0,075 мг/кг/сутки (максимально 6 мг/сутки).

Таблица 8–3. Растворы-депо нейролептиков для инъекций

| Препарат | Эквивалентная доза | Торговое название, производитель | Дозировка и применение |
|----------------|-------------------------|---|---|
| Галоперидол | 100 мг 1 раз в 4 недели | Галоперидол деканоат (Haloperidol decanoat) Gedeon Richter Сенорм деканоат (Senorm decanoat) Sun | Внутримышечно по 50 мг через каждые 4 недели, при необходимости до 300 мг через каждые 4 недели |
| Зуклопентиксол | 200 мг 1 раз в 2 недели | Клопиксол депо (Clopixol deпо) Lundbeck | Внутримышечно тест-доза 100 мг, затем через 7 дней по 200–500 мг каждые 1–4 недели. Максимально 600 мг еженедельно |
| Пипотиазин | 50 мг 1 раз в 4 недели | Пипортил Л4 (Piportil L4) Aventis | Внутримышечно тест-доза 25 мг, затем через 4–7 дней 25–50 мг. Обычная доза по 50–100 мг (максимально — 200) 1 раз в месяц |
| Флупентиксол | 40 мг 1 раз в 2 недели | Флюанксол (Fluanxol) Lundbeck | Внутримышечно тест-доза 20 мг, затем через 1 неделю по 20–40 мг каждые 2–4 недели; обычная доза — от 50 мг через каждые 4 недели до 300 мг через каждые 2 недели. Максимально — по 400 мг еженедельно |
| Флуфеназин | 25 мг 1 раз в 2 недели | Модекат (Modecate) Sanofi-Synthelabo Модитен-депо (Moditen-deпо) Bristol-Myers Squibb, KRKA Пролинат (Prolinate) Sun | Внутримышечно тест-доза 12,5–25 мг (у пожилых — 6,25 мг), затем через 4–7 дней по 100–125 мг 1 раз в 2–5 недель |

■ Зуклопентиксол

Клопиксол (Clopixol)

Lundbeck

Таблетки 2, 10 и 25 мг

Акуфаз — р-р масляный для инъекций 50 и 100 мг/ампула 1 мл

Депо — р-р масляный для инъекций 200 мг и 500 мг/ампула 1 мл

Нейролептик из группы тioxантенов, оказывает антипсихотическое и седативное действие. Таблетки содержат зуклопентиксола гидрохлорид, инъекции «акуфаз» — ацетат (действует в течение 2–3 дней), «депо» — деканоат (действует до 2–4 недель).

Дозировка и применение

При психотических расстройствах ▶

При остром приступе назначают внутрь 10–50 мг/сутки, дозу повышают постепенно с интервалом в 2–3 дня до 75 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 150 мг. Поддерживающая суточная доза составляет обычно 20–40 мг.

При необходимости купирования острого психоза или обострения хронического вводят внутримышечно (акуфаз) в разовой дозе 50–150 мг, частота введения — 1 раз в 2–3 дня. Поддерживающая терапия (депо-форма): вводят внутримышечно тест-дозу 100 мг, затем через 7 дней назначают по 200–500 мг через каждые 1–4 недели (максимально по 600 мг еженедельно).

Для получения быстрого и продолжительного эффекта можно вводить акуфаз-форму и депо-форму одновременно в одном шприце.

При ажитации при олигофрении ▶

Назначают внутрь 6–20 мг/сутки, при необходимости дозу увеличивают до 25–40 мг/сутки.

При сенильных психозах с ажитацией и спутанностью сознания ▶

Назначают внутрь 2–6 мг/сутки, при необходимости дозу увеличивают до 10–20 мг/сутки. Предпочтительнее принимать препарат на ночь.

■ Левомепромазин

Тизерцин (Tisercin)

Egis

Таблетки 25 мг

2,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Нейролептик из группы алифатических феноксиазинон, оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противоаллергическое и жаропонижающее действие. Противорвотное действие выражено умеренно. В Великобритании левомепромазин считают препаратом 2-го ряда для паллиативного лечения злокачественных новообразований.

Из побочных действий характерно снижение артериального давления, существует значительный риск развития постуральной гипотензии. Не усугубляет депрессию, обладает умеренной антидепрессантной активностью.

Таблица 8–4. Применение галоперидола при остром психотическом возбуждении (Susla GM et al. 1998)

| Степень возбуждения | Разовая доза галоперидола для внутривенного введения, мг |
|--|--|
| Слабое возбуждение | 0,5–2 |
| Умеренно выраженное возбуждение | 2–5 |
| Сильное возбуждение | 5–10 |
| Галоперидол преимущественно внутривенно, интервал между введениями — 10–15 мин. При недостаточном эффекте последующую дозу повышают вдвое | |
| При сохранении возбуждения после трехкратного введения галоперидола внутривенно назначают бензодиазепины | |
| Если введение галоперидола в виде отдельных инъекций недостаточно эффективно, следует рассмотреть целесообразность его применения в виде продолжительной инфузии со скоростью 2–10 мг/ч | |
| По достижении эффекта общую эффективную дозу галоперидола назначают в качестве суточной на последующие 24 ч (галоперидол вводят с интервалом 12 ч, суточную дозу можно разделить на две неравные части и назначить большую дозу на ночь). Полученную дозу назначают в течение 24–48 ч, после чего ежедневно ее снижают на 50 %. При снижении дозы галоперидол можно назначить внутрь, при этом доза внутрь больше внутривенной дозы в 2 раза | |
| При применении галоперидола следует контролировать интервал QT на ЭКГ | |

Дозировка и применение

При остром психотическом расстройстве ▶

Вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) взрослым и подросткам старше 12 лет 25–75 мг, при необходимости дозу повышают до 200–250 мг внутримышечно или 75–100 мг внутривенно. По возможности переходят на прием препарата внутрь 50–100 мг/сутки (до 400 мг/сутки).

Детям младше 12 лет (безопасность не установлена) назначают 0,25 мг/кг/сутки внутрь на 2–3 приема или 0,0625–0,25 мг/кг/сутки внутримышечно.

При остром алкогольном психозе ▶

Вводят внутривенно в дозе 50–75 мг, затем по 150 мг в течение 5–7 суток.

Амбулаторным пациентам ▶

Назначают внутрь 12,5–50 мг/сутки.

При хроническом болевом синдроме ▶

Назначают внутрь взрослым по 12,5–50 мг через каждые 4–8 ч или вводят внутримышечно по 12,5–25 мг (при необходимости до 50 мг) через каждые 6–8 ч.

■ Локсапин

Локсапак (Лохарас)

Lederle Капсулы 10, 25 и 50 мг

Нейролептик из группы дибензепинов, оказывает незначительное седативное действие. Применяют при острой и хронической шизофрении. В больших дозах оказывает нейротоксическое и кардиотоксическое действие.

Не применяют при порфирии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 20–50 мг/сутки на 2 приема, через 7–10 дней ее увеличивают до 60–100 мг/сутки. Поддерживающая доза — 20–100 мг/сутки, максимальная суточная — 250 мг на 2–4 приема.

■ Перициазин

Неулептил (Neuleptil)

Aventis Капсулы 10 мг
4 % р-р внутрь: флакон 30 и 125 мл

Нейролептик из группы пиперидинов с антипсихотическим, а также выраженным противорвотным и холинолитическим действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении и других психотических расстройствах начальная доза у взрослых составляет 75 мг/сутки на несколько приемов, при необходимости дозу повышают через 1 неделю на 25 мг/сутки до максимальной 300 мг. У пожилых начальная суточная доза — 15–30 мг.

При выраженном беспокойстве начальная доза составляет 15–30 мг/сутки на 2 приема (у пожилых — 5–10 мг/сутки).

При проблемном поведении у детей старше 1 года назначают 0,5 мг/сутки (при весе пациента 10 кг), добавляя по 1 мг на каждые 5 кг (максимальная доза — 10 мг).

■ Перфеназин

Этаперазин (Aethaperazinum)

Татхимфармпрепараты Таблетки 4, 6 и 10 мг

Нейролептик из группы пиперазинов, обладает антипсихотическим, противоаллергическим и выраженным противорвотным действием (см. стр. 109). Эффективен при кожном зуде.

Терапевтическая концентрация в крови составляет 0,8–1,2 нг/мл.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза у взрослых и подростков старше 12 лет составляет по 4–10 мг 1–2 раза в день, в дальнейшем дозу подбирают индивидуально (обычно она составляет 4–80 мг/сут). При хроническом течении болезни суточная доза составляет 100–150 мг, в особо тяжелых случаях — 400 мг.

При рвоте и икоте доза составляет по 4–8 мг 3–4 раза в день.

■ Пимозид

Орап (Орап)

Janssen-Cilag Таблетки 4 мг

Производное дифенилбутилпиперидина, оказывает незначительное седативное и холинолитическое действие, при этом риск развития экстрапиримидных симптомов достаточно высок. Эффективен при синдроме Жилиа де ла Туретта.

Из побочных эффектов наиболее значимым является нарушение сердечного ритма (за счет удлинения интервала QT) и развитие внезапной смерти.

Внимание! Опасно сочетание пимозида с другими препаратами, которые способны удлинять интервал QT (трициклическими антидепрессантами, астемизолом и терфенадином, большинством антиаритмических средств), а также назначение пимозида при гипокалиемии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении и других психотических расстройствах начальная доза у взрослых составляет 2–4 мг 1 раз в день, при необходимости через 1 неделю дозу повышают на 2–4 мг/сутки. Обычно поддерживающая доза составляет 6 мг/сутки. Не следует превышать суточную дозу 20 мг.

При синдроме Жилиа де ла Туретта взрослым и подросткам старше 12 лет назначают (при неэффективности галоперидола) 1–2 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 0,2 мг/кг (не более 10 мг).

■ Пипотиазин

Пипортил (Piportil)

Aventis Таблетки 10 мг
4 % р-р внутрь: флакон 10 мл
L4 — 2,5 % масляный р-р для инъекций: ампула 1 и 4 мл

Нейролептик из группы пиперидинов с антипсихотическим и слабым противорвотным, седативным и гипотензивным действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают обычно 1 раз в день утром. Начальная доза составляет 10 мг, средняя терапевтическая — 20–30 мг, при необходимости увеличивают ее до 60 мг.

Парентерально (депо-форма) ▶

Вводят внутримышечно тест-дозу 25 мг, затем 25–50 мг через 4–7 дней. Обычная доза — по 50–100 мг (максимально 200 мг) 1 раз в месяц. Лечение начинают в условиях стационара, затем его можно продолжить амбулаторно. У пожилых, пациентов с энцефалопатией и алкоголизмом начальная доза составляет 25 мг.

Детям вводят в зависимости от возраста 12,5–50 мг с последующим увеличением до 25–100 мг.

■ Промазин

Пропазин (Propazinum)

Многие производители Драже 25 и 50 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Нейролептик из группы алифатических феноксиазинонов, оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противоаллергическое и противорвотное действие (см. стр. 109).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 25–50 мг 2–4 раза в день, дозу постепенно повышают до 400–600 мг/сут. Максимальная суточная доза 1–2 г.

Парентерально ▶

Взрослым вводят внутримышечно по 10–100 мг через каждые 6–12 ч, подросткам старше 12 лет — по 10–25 мг через каждые 6–12 ч. Высшая суточная доза составляет 2 г для взрослых и 1 г — для подростков.

■ Тиопроперазин

Мажептил (Majeptil)

Aventis Таблетки 10 мг
1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Нейролептик из группы пиперазинов с антипсихотическим и противорвотным действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 5 мг/сутки, затем дозу повышают на 5 мг через каждые 2–3 дня. Суточная доза может составлять 30–40 мг.

Внутримышечно ▶

Доза обычно составляет 2,5–80 мг/сутки.

■ Тиоридазин

Апо-тиоридазин (Apo-thioridazine)

Apotex Таблетки 10 и 25 мг

Меллерил (Melleril)

Novartis Таблетки 10 и 25 мг

Сонапакс (Sonapax)

Jelfa Драже 10, 25 и 100 мг

Тиодазин (Thiodazine)

Sun Таблетки 10, 25, 50 и 100 мг

Тиорил (Thioril)

Torrent Таблетки 25 и 100 мг

Нейролептик из группы пиперидинов с антипсихотическим, а также умеренным седативным (без заторможенности) и антидискинетическим действием.

Противорвотное действие выражено слабо. Из-за побочных действий тиоридазин считают средством 2-го ряда при шизофрении у взрослых.

Из побочных эффектов наиболее значимым является нарушение сердечного ритма (за счет удлинения интервала QT) и развитие внезапной смерти.

Внимание! Опасно сочетание тиоридазина с другими препаратами, которые способны удлинять интервал QT (трициклическими антидепрессантами, астемизолом и терфенадином, большинством антиаритмических средств), а также назначение тиоридазина при гипокалиемии.

Дозировка и применение

При психотических расстройствах у взрослых ▶

Обычно начальная доза составляет по 50–100 мг 3 раза в день. Дозу постепенно повышают до 800 мг/сутки, затем по достижении терапевтического эффекта снижают до поддерживающей. Суточная доза варьирует от 200 до 800 мг на 2–4 приема.

При психоневротических расстройствах у взрослых ▶

Начальная доза составляет по 25 мг 3 раза в день. В нетяжелых случаях доза составляет по 10 мг 2–4 раза в день, в тяжелых — по 50 мг 3–4 раза в день. Суточная доза варьирует от 20 до 200 мг.

При проблемном поведении у детей ▶

Не рекомендовано применение у детей младше 1 года. Детям 1–5 лет назначают 1 мг/кг/сутки на 2–4 приема, у детей старше 5 лет суточная доза составляет 75–100 мг.

Курс лечения высокими дозами не должен превышать 5 недель. Лечение прекращают постепенно. Максимальная суточная доза для взрослых и подростков старше 12 лет — 800 мг.

■ Трифлуоперазин

Апо-трифлуоперазин (Apo-trifluoperazine)

Apotex Таблетки 2, 5, 10 и 20 мг

Стелазин (Stelazine)

Glaxo Таблетки 1 и 5 мг

Тразин (Trazine)

Sup Таблетки 5 и 10 мг

Трифтазин (Triptazinum)

Многие Таблетки 2, 5 и 10 мг

производители 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Эсказин (Escazine)

Glaxo 0,1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Нейролептик из группы пиперазинов, обладает выраженным антипсихотическим (по силе действия превосходит хлорпромазин) и выраженным противорвотным эффектом (см. стр. 109). Оказывает некоторое активирующее действие. Применяют также в качестве дополнительного средства при выраженном беспокойстве.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении и других психотических расстройствах начальная доза у взрослых составляет по 5 мг 2 раза в день, затем ее постепенно увеличивают до получения клинического эффекта (обычно развивается через 2–3 недели лечения). Максимальная суточная доза — 40 мг, но для большинства пациентов достаточна доза 15–20 мг/сутки. У пожилых начальная доза составляет $\frac{1}{2}$ взрослой.

Детям старше 3 лет назначают по 1 мг 2–3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 5–6 мг/сутки.

При выраженном беспокойстве назначают взрослым 2–4 мг/сутки на 2 приема, при необходимости дозу повышают до 6 мг/сутки. У детей по этому показанию доза составляет до 4 мг/сутки.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно для быстрого купирования психоза взрослым по 1–2 мг через каждые 4–6 ч. Доза более 6 мг/сутки требуется крайне редко.

Детям старше 6 лет вводят внутримышечно 1 мг/20 кг 1–2 раза в день.

■ Флупентиксол

Флюанксол (Fluanxol)

Lundbeck Таблетки 0,5, 1 и 5 мг
10 % р-р внутрь: флакон 10 мл
Р-р-депо для инъекций 20 мг и 100 мг/1 мл

Нейролептик из группы тиоксантенов, оказывает антипсихотическое, антидепрессантное, активирующее и анксиолитическое действие.

Дозировка и применение

При психотических расстройствах ▶

Назначают внутрь 3–15 мг/сутки на 2–3 приема, при необходимости дозу повышают до 40 мг/сутки. Поддерживающая доза составляет по 3–20 мг 1 раз в день утром.

В экстренной ситуации доза составляет 40–150 мг/сутки на 4 приема, по достижении терапевтического эффекта кратность приема уменьшают до 1–3 раз, дозу — до поддерживающей.

Парентерально (депо-форма) ▶

Вводят внутримышечно по 1–2 мл (20 мг/мл или 100 мг/мл) 1 раз в 2–4 недели, при обострении — до 400 мг с интервалом 2 недели. После купирования острой симптоматики дозу снижают до поддерживающей (по 20–100 мг через каждые 2–4 недели).

При переходе с приема препарата внутрь на внутримышечную форму дозу рассчитывают по формуле: суточная доза внутрь (мг) × 4 = разовая доза внутримышечно через каждые 2 недели, при этом в течение 1 недели следует продолжать прием внутрь в уменьшенной дозе.

При депрессии и тревоге ▶

Начальная доза внутрь составляет 1 мг 1 раз в день утром или по 0,5 мг 2 раза в день. При отсутствии эффекта через 1 неделю дозу можно увеличить. При отсутствии эффекта от дозы 3 мг/сутки препарат следует отменить.

■ Флуфеназин**Модекат (Modecate)**

Sanofi-Synthelabo 2,5 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл (в виде деканоата)

Модитен (Moditen)

KRKA Таблетки 1, 2,5 и 5 мг

Модитен-депо (Moditen-depo)

Bristol-Myers 2,5 % р-р для инъекций: ампула 0,5
Squibb, KRKA и 1 мл (в виде деканоата)

Нейролептик из группы пиперазинов, обладает антипсихотическим действием со стимулирующим эффектом. Противорвотное действие выражено незначительно. Снижает АД, вызывает экстрапирамидные расстройства (особенно депо-формы).

Терапевтическая концентрация в крови составляет 0,5–3,0 нг/мл.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Лечение начинают с дозы 2,5–5 мг/сутки на 2–3 приема, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг/сутки (в условиях стационара). В чрезвычайных ситуациях можно принимать до 20 мг/сутки на 3–4 приема. У пожилых максимальная суточная доза составляет 10 мг.

По достижении клинического эффекта поддерживающая доза составляет 1–5 мг 1 раз в день.

Пожилым пациентам назначают половинную дозу (начальная доза 1–2,5 мг/сутки).

При беспокойстве, напряжении, страхе разовая доза составляет 1–3 мг.

Детям назначают только в исключительных случаях в дозе 0,25–0,5 мг/сутки.

Парентерально (флуфеназина деканоат — депо-форма) ▶

Вводят внутримышечно тест-дозу 12,5–25 мг (у пожилых — 6,25 мг), затем через 4–7 дней назначают по 100–125 мг 1 раз в 2–5 недель.

■ Хлорпромазин**Аминазин (Aminazin)**

Многие Драже 25, 50 и 100 мг
производители 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Ларгактил (Largactil)

Aventis Таблетки 25 и 100 мг
4 % р-р внутрь: флакон 30 и 125 мл
2,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Нейролептик из группы алифатических фенотиазинов, оказывает выраженное антипсихотическое, седативное и противорвотное действие (см. стр. 109).

Снижает двигательную активность, вызывает ортостатическую гипотензию.

Доза 20–25 мг внутримышечно эквивалентна 40–50 мг внутрь. Терапевтическая концентрация в крови составляет 30–500 нг/мл.

Дозировка и применение

|| Внимание! Препарат не вводят подкожно.

Амбулаторным пациентам ▶

В острой ситуации вводят внутримышечно 25 мг, при необходимости через 1 ч дозу можно повторить. В последующем переходят на прием препарата внутрь по 25–50 мг 3 раза в день.

При психотических расстройствах у взрослых ▶

При острой мании и беспокойстве начальная доза составляет 25 мг внутримышечно, при необходимости можно ввести 25–50 мг через 1 ч. Дозу повышают постепенно (в тяжелых случаях до 400 мг через каждые 4–6 ч). Обычно в течение 24–48 ч пациент становится спокойным и контактным. Затем переходят на прием препарата внутрь. Чаще всего достаточна доза 500 мг/сутки. При необходимости дозу можно постепенно увеличить до 2 г/сутки.

При менее острых расстройствах назначают внутрь по 25 мг 3 раза в день. Дозу повышают постепенно. Обычно эффективная доза составляет 400 мг/сутки.

При проблемном поведении у детей ▶

Хлорпромазин обычно не применяют у детей младше 6 месяцев, за исключением жизненно необходимых ситуаций.

Амбулаторным пациентам назначают:

- ✓ внутрь по 0,5 мг/кг через каждые 4–6 ч;
- ✓ ректально по 1 мг/кг через каждые 6–8 ч;
- ✓ внутримышечно по 0,5 мг/кг через каждые 6–8 ч.

Госпитализированным пациентам: прием внутрь начинают с небольших доз (50–100 мг/сутки; до 200 мг у более старших детей), затем дозу постепенно повышают; внутримышечно у детей младше 5 лет суточная доза не должна превышать 40 мг, у детей 5–12 лет — 75 мг.

■ Хлорпротиксен**Труксал (Truxal)**

Lundbeck Таблетки 5, 15, 25 и 50 мг

Хлорпротиксен (Chlorprothixen)

Lechiva Таблетки 15 и 50 мг

Нейролептик из группы тиоксантенов, оказывает антипсихотическое, антидепрессантное, седативное и противорвотное действие, обладает выраженной α -адреноблокирующей активностью (высок риск развития ортостатической гипотензии).

Дозировка и применение

При психотических расстройствах (в т. ч. при шизофрении и мании) ▶

Назначают внутрь во время или после еды, начальная доза для взрослых составляет по 30–50 мг 3–4 раза в день, дозу постепенно повышают до достижения оптимального эффекта (обычно 300 мг/сутки, максимальная суточная доза — 600 мг). Поддерживающая суточная доза составляет 100–200 мг. Учитывая выраженное снотворное действие препарата суточную дозу желателно делить неравномерно, принимая большую ее часть на ночь.

Детям старше 6 лет назначают по 15–30 мг 3–4 раза в день.

При абстинентном синдроме (алкоголизм и наркомания) ▶

Суточная доза составляет 500 мг на 2–3 приема, курс лечения — 7 дней. После исчезновения симптомов абстиненции дозу постепенно снижают. Поддерживающая доза (15–45 мг/сутки) позволяет избежать рецидива запоя.

При ажитации, гиперактивности и возбуждении у пожилых ▶

Суточная доза составляет 15–90 мг на 3 приема.

При проблемном поведении у детей ▶

Доза составляет 0,5–2 мг/кг/сутки.

При бессоннице ▶

Принимают 15–30 мг перед сном.

При хроническом болевом синдроме ▶

В сочетании с анальгетиками назначают 15–300 мг/сутки на несколько приемов.

Бензамиды**■ Сульпирид****Бетамакс (Betamax)**

Grindex Таблетки 50, 100 и 200 мг

Веро-сульпирид (Vero-sulpiride)

Верофарм Таблетки 50 и 200 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

Депрал (Depral)

ICN Таблетки 200 мг

Просульпин (Prosulpin)

Pro.Med Таблетки 50 и 200 мг

Сульпирид (Sulpirid)

Многие производители Капсулы 50 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

Эглонил (Eglonil)

Sanofi-Synthelabo Капсулы 50 мг
Таблетки 200 мг
0,5 % р-р внутрь: флакон 200 мл
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

Сульпирид в дозе менее 600 мг/сутки оказывает растормаживающее действие, более 600 мг — антипсихотическое. В психиатрической практике обычно назначают в сочетании с другими антипсихотическими средствами и антидепрессантами при состояни-

ях, сопровождающихся вялостью и заторможенностью. Оказывает также «цитопротективное действие» (за счет снижения возбуждения симпатической нервной системы), улучшает кровоснабжение желудка и повышает выработку слизи; применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и неспецифическом язвенном колите.

Дозировка и применение

При психотических расстройствах ▶

Назначают парентерально (внутримышечно) 200–800 мг/сутки (2–8 ампул в день), курс лечения составляет 2 недели.

Внутрь принимают 2–3 раза в день (лучше в первой половине дня) 800–1600 мг/сутки.

При заторможенности ▶

Назначают внутрь 100–200–600 мг/сутки.

При чрезмерной расторможенности ▶

Назначают внутрь 800–1600 мг/сутки.

При психосоматических расстройствах и депрессии ▶

Средняя доза для взрослых составляет 100–200 мг/сутки на 2–3 приема.

При мигрени ▶

Взрослым назначают внутрь 100–300 мг/сутки, детям — 5 мг/кг/сутки.

■ Сультоприд**Барнетил (Barnetil)**

Sanofi-Synthelabo Таблетки 400 мг
Р-р для инъекций 200 мг/ампула 2 мл

Топрал (Topral)

Alkaloid Таблетки 400 мг
Р-р для инъекций 200 мг/ампула 2 мл

Антипсихотическое средство с умеренным антидепрессантным и растормаживающим действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 400–1600 мг/сутки, при улучшении состояния дозу можно снизить до поддерживающей 400–600 мг/сутки.

Парентерально ▶

При маниакальном состоянии вводят внутримышечно 400–1200 мг/сутки на несколько введений в течение 1–2 недель. Максимальная суточная доза составляет 1600 мг.

Для купирования возбуждения назначают внутримышечно 400–800 мг/сутки.

При постоянных проявлениях агрессивности суточная доза составляет 400–600 мг.

■ Тиаприд**Тиаприд (Tiapridum)**

Многие производители Таблетки 100 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

Тиапридал (Tiapridal)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 100 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл

В небольших дозах оказывает стимулирующее, в больших — анксиолитическое действие. Кроме того, устраняет явления абстиненции и эффективен при поздней дискинезии, оказывает анальгезирующее действие при хроническом болевом синдроме (в т. ч. в онкологической практике в комбинации с *опиоидами*).

Дозировка и применение

При психотических расстройствах ▶

Вводят парентерально (внутримышечно или внутривенно) через каждые 4–6 ч в суточной дозе 400–1200 мг.

При расстройстве поведения ▶

Назначают внутрь взрослым 200–300 мг/сутки в течение 1–2 месяцев, детям старше 7 лет — 100–150 мг (до 300 мг).

При двигательных расстройствах ▶

Назначают внутрь 300–800 мг/сутки.

Атипичные антипсихотические средства

К атипичным нейролептикам относят **амисульприд**, **арипипразол**, **зотепин**, **кветиапин**, **клозапин**, **оланзапин**, **рисперидон** и **сертиндол**; иногда к ним относят также **сульпирид**, **сультоприд** и **тиаприд** (см. выше). Их механизм действия отличается от типичных представителей антипсихотических средств: они оказывают эффект не через блокаду D_2 -дофаминовых рецепторов, а через антагонизм к серотониновым $5-HT_2$ -рецепторам. Таким образом, атипичные нейролептики реже вызывают экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия.

Атипичные антипсихотические средства имеют преимущество при вновь выявленной шизофрении или при уже имевшемся психотическом расстройстве, если у пациента развились побочные эффекты при использовании обычных нейролептиков. Они также могут быть полезны при негативной симптоматике. Однако нет необходимости назначать атипичные нейролептики больным шизофренией, которые хорошо переносят обычное лечение.

Внимание! Применение атипичных антипсихотических средств у пожилых пациентов с деменцией сопровождается повышением риска развития инсульта.

Клозапин не является препаратом выбора из-за риска развития тяжелых побочных действий, в частности, агранулоцитоза. Его рекомендуют назначать при безуспешности лечения двумя и более антипсихотическими препаратами (в т. ч. одним атипичным).

■ Амисульприд**Солиан (Solian)**

Sanofi-Synthelabo Таблетки 50, 200 и 400 мг

Вызывает гиперпролактинемия как обычный нейролептик (с галактореей, аменореей, гинекомастией, нагрубанием молочных желез и сексуальной дисфункцией). Осторожно назначают пожилым из-за риска развития седации и ортостатической гипотензии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При остром психотическом расстройстве назначают 400–800 мг/сутки на несколько приемов. Максимальная суточная доза — 1200 мг.

При преобладании негативной симптоматики доза составляет 50–300 мг/сутки (дозы менее 300 мг можно принимать 1 раз в день).

■ Арипипразол**Абилифай (Abilify)**

Bristol-Myers Squibb Таблетки 2, 5, 10, 15, 20 и 30 мг
Р-р для инъекций флакон 9,75 мг

Новый атипичный антипсихотик — конкурентный антагонист дофамина. Применяют для лечения шизофрении у взрослых и подростков 13–17 лет, эффективен также при биполярной мании (у детей старше 10 лет и взрослых) и большой депрессии (в качестве дополнительного средства).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении и биполярной мании взрослым назначают в дозе 10–15 мг 1 раз в день, максимальная суточная доза 30 мг.

У подростков с шизофренией в возрасте 13–17 лет начальная доза составляет 2 мг/сут, через 2 дня увеличивают ее до 5 мг/сут, еще через 2 дня — до терапевтической 10 мг/сут. Максимальная доза — 30 мг/сут.

У детей и подростков с биполярной манией в возрасте 10–17 лет начальная доза составляет 2 мг/сут (в виде монотерапии или в дополнение к карбамазепину или вальпроевой кислоте), через 2 дня дозу увеличивают до 5 мг/сут, еще через 2 дня — до терапевтической 10 мг/сут. Максимальная доза — 30 мг/сут.

При большой депрессии в дополнение к антидепрессантам назначают взрослым в дозе 2–5 мг/сут, при необходимости дозу повышают на 5 мг/сут с интервалом не менее 1 недели.

Парентерально ▶

При выраженной агитации на фоне шизофрении или мании вводят внутримышечно в дозе 9,75 мг. При необходимости введение повторяют с интервалом не менее 2 ч до общей суточной дозы 30 мг.

■ Зотепин**Золептил (Zoleptil)**

Orion Таблетки 25, 50 и 100 мг

Наиболее значимым побочным эффектом является нарушение сердечного ритма (за счет удлинения интервала QT) и развитие внезапной смерти.

Внимание! Опасно сочетание зотепина с другими препаратами, которые способны удлинять интервал QT (*трициклическими антидепрессантами, астемизолом и терфенадином*, большинством *антиаритмических средств*), а также назначение зотепина при гипокалиемии.

Противопоказано назначение при остром приступе подагры (избегают применения еще в течение 3 недель после исчезновения симптомов).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 25 мг 3 раза в день, повышают ее при необходимости через каждые 4 дня до максимальной по 100 мг 3 раза в сутки.

У пожилых начальная доза — по 25 мг 2 раза в день, максимальная — по 75 мг 2 раза в день.

■ Кветиапрын

Сероквель (Seroquel)

AstraZeneca Таблетки 25, 100 и 200 мг

Внимание! Опасно сочетание кветиаприна с другими препаратами, которые способны удлинять интервал QT (*трициклическими антидепрессантами, астемизолом и терфенадином*, большинством *антиаритмических средств*), а также назначение кветиаприна при гипокалиемии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают независимо от приема пищи 2 раза в день. Взрослым назначают 50 мг в 1-й день лечения, 100 мг — во 2-й, 200 мг — в 3-й и 300 мг — в 4-й. Начиная с 4-го дня дозу постепенно увеличивают до обычной эффективной (150–750 мг). Безопасность применения дозы более 800 мг/сутки не установлена.

При повторном назначении кветиаприна, если перерыв в назначении препарата менее 1 недели, увеличивать дозу постепенно нет необходимости.

У пожилых, а также пациентов с нарушением функции печени и почек начальная доза составляет 25 мг/сутки, ее увеличение проводят на 25–50 мг/сутки до достижения эффективной.

■ Клозапин

Азалептин (Azaleptin)

Многие производители Таблетки 25 и 100 мг
Гранулы для детей пакет 0,5 и 1 г

Алемоксан (Alemoxan)

Pliva Таблетки 50 мг

Лепонекс (Leponex)

Novartis Таблетки 25 и 100 мг
Р-р для инъекций 50 мг/ампула 2 мл

Производное дибензодиазепина с антипсихотическим и седативным действием. Обладает также значительным холинолитическим эффектом (способен вызвать запор, осторожно применяют при аде-

номе предстательной железы и закрытоугольной глаукоме). Из побочных действий описано также развитие агранулоцитоза (возможно, смертельного), гепатита и желтухи, миокардита (необходима немедленная отмена препарата), острого панкреатита и судорог (дозозависимый эффект).

Внимание! Из-за высокого риска развития агранулоцитоза и других побочных действий клозапин применяют у пациентов с тяжелой шизофренией при недостаточной эффективности обычного антипсихотического лечения. Необходим регулярный контроль общего анализа крови (еженедельно в течение 18 недель, затем 1 раз в 2 недели). Не назначают при исходной лейкопении менее 3500/мм³.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после еды, начальная доза для взрослых составляет по 50–200 мг 2–3 раза в день. Суточная доза для взрослых: начальная — 150–300 мг, средняя — 200–400 мг, высшая — 600 мг.

Поддерживающая доза у амбулаторных пациентов составляет 25–200 мг.

У детей 6–8 лет доза составляет по 5–10 мг 2–3 раза в день, 8–15 лет — по 10–20 мг 2–3 раза в день. Высшая суточная доза — 100 мг.

Препарат отменяют постепенно (в течение 1–2 недель).

Парентерально ▶

При необходимости вводят препарат внутримышечно в тех же дозах, что рекомендованы для приема внутрь.

■ Оланзапин

Зипрекса (Zyprexa)

Lilly Таблетки 2,5, 5, 7,5 и 10 мг
Пор. для инъекций флакон 10 мг

Олеанз (Oleanz)

Sun Таблетки 2,5, 5, 7,5 и 10 мг

Атипичное антипсихотическое средство с выраженным седативным и холинолитическим действием. Назначают при шизофрении и мании. Устраняет, в основном, продуктивную симптоматику, редко вызывает экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемии. Не применяют для лечения острых психозов.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении начальная доза — 10 мг 1 раз в день. На 4–5-й день можно увеличить дозу до 20 мг. При установленной дозе ее изменение рекомендуют производить не более чем на 5 мг/сутки. Безопасность применения дозы более 20 мг/сутки не установлена.

У ослабленных или потенциально более чувствительных к препарату пациентов (например, у некурящих женщин старше 65 лет) начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день.

При монотерапии мании доза составляет 5–20 мг/сутки (обычно 15 мг).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно 5–10 мг, затем при необходимости введение повторяют в дозе 5–10 мг с интервалом 2 ч. Максимально вводят не более 3 инъекций в день в течение 3 суток. Максимальная доза внутрь и парентерально — 20 мг.

У пожилых дозу снижают вдвое.

■ Рисперидон

Рилептид (Rileptid)

Egis Таблетки 2 и 4 мг

Рисдонал (Risdonal)

Alkaloid Таблетки 1, 2 и 3 мг

Риспаксол (Rispaksole)

Grindex Таблетки 1, 2 и 4 мг

Риспен (Rispen)

Zentiva Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг

Рисполепт (Rispolept)

Janssen-Cilag Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг
Р-р внутрь 1 мг/мл: флакон 30 и 100 мл
Квиклет — таблетки для рассасывания 1 и 2 мг
Конста — порошок лиоф. для инъекций: флакон 25, 37,5 и 50 мг

Рисполикс (Rispolux)

Novartis Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг

Риссет (Risset)

Pliva Таблетки 1, 2 и 4 мг

Сизодон-сан (Sizodon-Sun)

Sun Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг

Сперидан (Speridan)

Actavis Таблетки 1, 2 и 4 мг

Торендо (Torendo)

KRKA Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг
Ку-таб — таблетки для рассасывания 0,5, 1 и 2 мг

Атипичное антипсихотическое средство, применяют для лечения шизофрении у взрослых и подростков старше 15 лет, а также для краткосрочного лечения острой мании (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой) у взрослых и подростков старше 10 лет и раздражительности при аутизме у детей и подростков старше 5 лет. В дозе более 10 мг/сутки вызывает экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия как типичный нейролептик.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При шизофрении и мании у взрослых начальная доза составляет 2 мг/сутки на 1–2 приема, на 2-й день можно назначить 4 мг/сутки. Обычно достаточная доза 4–6 мг/сутки.

При дозе более 10 мг/сутки эффективность лечения не повышается, но возрастает риск развития экстрапирамидных расстройств. Безопасность применения дозы более 16 мг/сутки не установлена.

У пожилых, а также при нарушении функции печени и почек начальная доза составляет по 0,5 мг 2 раза в день. В дальнейшем ее можно увеличить до 1–2 мг 2 раза в день.

У подростков с шизофренией и манией начальная доза составляет 0,5 мг в сутки, терапевтическая — 3 мг (от 0,5 до 6).

При раздражительности при аутизме у детей с массой тела меньше 20 кг начальная доза составляет 0,25 мг, с массой тела больше 20 кг — 0,5 мг, терапевтическая — 0,5–3 мг.

Внутримышечно ▶

Вводят взрослым старше 18 лет в дозе 25 мг 1 раз в 2 недели, при необходимости дозу повышают не чаще 1 раза в 4 недели, максимальная доза — 50 мг 1 раз в 2 недели. В течение 3 недель после первого введения препарата пациент должен принимать эффективное антипсихотическое средство.

■ Сертиндол

Сердолект (Serdolekt)

Lundbeck Таблетки 4, 12, 16 и 20 мг

Производное фенилиндола. Не вызывает гиперпролактинемия, не влияет на мускариновые и H_1 -гистаминовые рецепторы. Не рекомендован для лечения острых психотических расстройств.

Внимание! Сертиндол способен удлинять интервал QT и может способствовать развитию желудочковой «пируэтной» тахикардии. Не применяют при нескорригированной гипокалиемии и гипомagneмией, наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. в анамнезе), застойной сердечной недостаточности, сердечных аритмиях, брадикардии (менее 50 ударов в минуту), врожденном или приобретенном синдроме удлинения интервала QT, а также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих этот интервал.

Нельзя назначать также одновременно с ингибиторами ферментов системы цитохрома: *азоловыми противогрибковыми препаратами, макролидами, индинавиром, циметидином* и некоторыми блокаторами кальциевых каналов (*верапамилом, дилтиаземом*).

Рекомендуют назначать при непереносимости хотя бы одного другого антипсихотического препарата. Требуется контроль ЭКГ до начала лечения, в период подбора дозы, затем каждые 3 месяца; контроль АД в период подбора дозы. У пациентов с повышенным риском развития электролитных нарушений — контроль электролитов в крови до начала лечения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 1 раз в сутки независимо от приема пищи, начальная доза — 4 мг, каждые 4–5 дней суточную дозу увеличивают на 4 мг до достижения оптимальной в интервале 12–20 мг. Максимальная доза — 24 мг/сут. При перерыве в лечении титрование дозы необязательно (можно назначить обычные дозы).

Глава 9

Антиманические средства

Для лечения острых приступов мании, поддерживающего лечения и предупреждения рецидивов препаратами выбора являются **соли лития**. В начальных стадиях маниакального состояния дополнительно назначают **бензодиазепины** (см. стр. 49) или **антипсихотические средства** (стр. 71), до тех пор, пока соли лития не окажут своего терапевтического действия. Избегают назначать бензодиазепины длительно из-за опасности развития зависимости. Из антипсихотических средств целесообразно назначение атипичных нейролептиков (**арипипразол, оланзапин, рисперидон**); после достижения эффекта антипсихотические средства постепенно отменяют.

Внимание! Сочетание солей лития с *галоперидолом, флупентиксолом* или *флуфеназином* повышает риск развития токсической энцефалопатии.

Для лечения маниакальных эпизодов у пациентов, которые плохо поддаются терапии солями лития, можно использовать **вальпроевую кислоту** (см. стр. 91); у пациентов, которые плохо поддаются поддерживающему лечению солями лития, профилактически назначают **карбамазепин** (стр. 92). Карбамазепин может быть особенно полезен у пациентов с быстрым циклическим течением маниакально-депрессивного психоза (4 и более эпизодов за год).

Соли лития

Соли лития обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение и предупреждать аффективные приступы маниакально-депрессивного (биполярного) психоза. Литий блокирует натриевые каналы в нейронах, а также вызывает сдвиг интранейронального метаболизма катехоламинов. Предполагают, что он усиливает обратный захват норадреналина и повышает чувствительность серотониновых рецепторов.

Внимание! При назначении препаратов лития необходима тщательная оценка ожидаемой пользы для пациента (вероятность развития рецидивов) и возможного риска. Длительный прием солей лития сопряжен с нарушением функции щитовидной железы и расстройством памяти и мышления. Требуется регулярная переоценка необходимости продолжения профилактического лечения.

Различные препараты отличаются друг от друга биодоступностью. Стабилизация концентрации лития в крови наступает через 10–14 суток.

Показания

- Маниакальная фаза биполярного психоза.
- Профилактика обострений маниакально-депрессивного психоза.

- Агрессивность при алкоголизме и психопатии.
- Привыкание к психотропным средствам.
- Поздняя дискинезия.
- Послеродовой аффективный психоз.
- Психоз, вызванный применением глюкокортикоидов.
- Сексуальные отклонения.
- Болезнь Меньера.
- Мигрень (кластерная головная боль; см. стр. 37).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Тяжелые заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы и дегидратация значительно повышают риск развития токсичности.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: тремор, сонливость, полидипсия, расстройство зрения, мышечная слабость.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, сухость во рту.

Со стороны выделительной системы: умеренная полиурия, нарушение функции почек.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма.

Другие: нарушение гемопоеза, гипотиреоз при длительном лечении с развитием гипотермии и летаргии (риск выше у женщин), алопеция, повышение уровня антидиуретического гормона, гипокалиемия, обострение течения псориаза.

Предупреждение

После длительного курса лечения соли лития отменяют постепенно в течение нескольких недель.

Токсичность / Контроль

- Необходимо определять концентрацию лития в крови не реже 1 раза в месяц (при длительном курсе — 1 раз в 3 месяца), а также при проявлениях токсичности, рецидиве заболевания, нарушении солевого обмена. У взрослых содержание лития в крови должно составлять 0,6–1 ммоль/л, у детей — 0,5–1 ммоль/л. Повышение концентрации свыше 1,5 ммоль/л уже чревато развитием токсичности: развиваются тремор, атаксия, дизартрия, нистагм. При концентрации лития более 2 ммоль/л возможны гиперрефлексия, судороги, токсический психоз, обморок, почечная недостаточность, циркуляторный коллапс, кома и смерть. Для немедленной терапии литиевой интоксикации назначают инфузионную терапию солями натрия.

Внимание! Токсичность препаратов лития возрастает при снижении уровня натрия в крови. При повышении

потерь натрия дозу лития снижают (при рвоте, диарее, сопутствующей инфекции, болезни Аддисона, а также после хирургических вмешательств). Не рекомендуют сочетать соли лития с приемом *диуретиков*, так как они снижают канальцевую реабсорбцию натрия, создавая опасность гипонатриемии.

- Исследование и функция щитовидной железы (каждые 6–12 месяцев).

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, влияющие на концентрацию лития в крови, представлены в таблице 9–1.

Таблица 9–1. Препараты, влияющие на концентрацию лития в крови

| Препараты, повышающие концентрацию лития в крови и его токсичность | Препараты, снижающие концентрацию лития в крови |
|--|---|
| Ингибиторы АПФ (необходимо использовать другие антигипертензивные средства) | Ацетазоламид Верапамил (несмотря на это, возможно проявление литиевой токсичности) |
| Метилдопа (возможно проявление литиевой токсичности без повышения концентрации лития в крови; необходимо использовать другие антигипертензивные средства) | Клонидин (клофелин) Теофиллин |
| Метронидазол | |
| НПВС (описано для ибупрофена, индометацина, напроксена, пироксикама, диклофенака и кеторолака; не отмечено для аспирина и сулиндака; требуется тщательный контроль концентрации лития в крови через каждые 4–5 суток до установления дозы) | |
| Петлевые и тиазидовые диуретики (петлевые диуретики считают более безопасными, чем тиазиды), калийсберегающие диуретики | |
| Тетрациклины | |
| Флуоксетин | |

При одновременном применении *дiazепама* и препаратов лития возможно развитие тяжелой гипотермии и комы.

Карбамазепин может спровоцировать развитие побочных действий со стороны ЦНС (летаргия, мышечная слабость, атаксия, тремор, гиперрефлексия) даже при нормальной концентрации лития в крови.

При одновременном применении препаратов лития и *клозапина* описано развитие диабетического кетоацидоза.

Комбинация *дилтиазема* и препаратов лития способствует проявлению нейротоксичности и психических расстройств.

Одновременное применение препаратов лития и йода при гипотиреозе способствует усугублению гипотиреоза (избегают одновременного назначения).

■ Лития карбонат

Лития карбонат (*Lithii carbonas*)

Многие производители Таблетки 300 мг

Седалит (*Sedalit*)

ICN Капсулы и таблетки 300 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 600–900 мг/сутки на 3–4 приема, затем доводят суточную дозу до 1,5–2,1 г. Высшая суточная доза составляет 2,4 г.

Контемнол (*Contemno*)

Slovakofarma Таблетки ретард 500 мг

Для профилактики назначают 0,6–1,2 г/сутки.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Доза составляет 1 г/сутки утром или 1–2 г/сутки на 2 приема (утром и вечером).

■ Лития оксибутират

Лития оксибутират (*Lithii oxybutiras*)

Мосхимфармпрепараты 20% р-р для инъекций, ампулы

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При гипоманиакальном и маниакальном состоянии, психопатии и неврозах вводят внутримышечно, разовая доза составляет 0,5–1 г, суточная — 3 г.

Начальная доза для профилактики составляет 0,5 г.

Глава 10

Противосудорожные средства

Эпилепсия — неоднородная группа патологических состояний, характеризующихся внезапной выраженной деполяризацией нейронов в ЦНС, которая либо остается локализованной (очаговая эпилепсия), либо приобретает распространенный характер и ведет к развитию генерализованных судорог. Ведущим звеном патогенеза является нарушение равновесия между тормозными (ГАМК) и возбуждающими (глутамат) медиаторами мозга.

Противоэпилептические (противосудорожные) средства подавляют нейрональные разряды или распространение возбуждения, влияя на проницаемость клеток для ионов и повышая активность ингибирующих медиаторов, таких как ГАМК, которая вызывает гиперполяризацию. Противосудорожное действие могут оказывать самые различные средства, ослабляющие процессы возбуждения или усиливающие торможение в ЦНС. В этом качестве в экстренной ситуации можно применять средства для общей анестезии. Однако ряд средств выделяется своей специфической противосудорожной активностью и эффективностью при патологических состояниях, сопровождающихся судорожными реакциями. При этом их седативное действие минимально или отсутствует полностью. К таким противосудорожным (противоэпилептическим) средствам относят:

- ✓ вальпроовую кислоту и ее соли, карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и этосуксимид;
- ✓ бензодиазепины клоназепам, клоразепат дикалия и нитразепам;
- ✓ барбитураты фенобарбитал, бензобарбитал, примидон;
- ✓ другие противосудорожные средства (окскарбазепин, леветирацетам, топирамат, триметадиян, фелбамат, а также ГАМК-подобные средства: вигабатрин, габапентин, тиагабин).

Внимание! При применении любых противосудорожных средств необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

Эпилептический статус

Состояние, при котором судороги продолжают более 30 мин или пациент не приходит в сознание в промежутке между приступами, называют эпилептическим статусом. Для купирования эпилептического статуса применяют внутривенное введение некоторых **бензодиазепинов**; за рубежом получили распространение **фенобарбитал** и **фосфенитоин** — пролекарство фенитоина (см. таблицу 10–1).

Внимание! Парентеральное введение бензодиазепинов может вызвать артериальную гипотензию и остановку дыхания.

Помощь при *status epilepticus* включает также предотвращение повреждений, поддержание дыхания и кровообращения, коррекцию гипогликемии. При подопьезрении на алкогольную абстиненцию вводят **тиамин** (витамин В₁), на недостаток пиридоксина — **пиридоксин** (витамин В₆). При отсутствии эффекта от вышеуказанной терапии совместно с анестезиологом вводят препараты для наркоза: **тиопентал натрия** или **пропфол** (см. стр. 158, 164). Описано также применение **мидазолама** в дозе 10 мг внутривенно или под язык.

Таблица 10–1. Препараты для купирования *status epilepticus* (вводят внутривенно)

| Препарат | Дозировка и применение |
|--------------|--|
| Диазепам | Взрослым — 5–10 мг, при необходимости — повторно через 10–15 мин (максимально 30 мг). При необходимости, введение повторяют через 2–4 ч, но возможно, будет достаточным действие метаболитов диазепама. Максимальная суточная доза — 3 мг/кг Детям старше 5 лет — по 1 мг через 2–5 мин (максимально 10 мг). При необходимости введение повторяют через 2–4 ч Детям в возрасте от 30 суток до 5 лет — по 0,2–0,5 мг через 2–5 мин (максимально 5 мг) Безопасность применения у новорожденных (до 30 суток) не установлена |
| Клоназепам | Взрослым — 1 мг струйно (в течение 30 с) или капельно, детям — 0,5 мг. При необходимости введение повторяют |
| Лоразепам | Взрослым — 2–4 мг, детям — 1 мг |
| Фенобарбитал | 10 мг/кг (не более 1 г) со скоростью не выше 100 мг/мин |
| Фосфенитоин | Взрослым — 15 мг(РЕ)/кг со скоростью 100–150 мг(РЕ)/мин, затем 4–5 мг(РЕ)/кг/сутки со скоростью 50–100 мг(РЕ)/мин на 1–2 введения. Детям старше 5 лет — 15 мг(РЕ)/кг со скоростью 2–3 мг(РЕ)/кг/мин, затем 4–5 мг(РЕ)/кг/сутки со скоростью 1–2 мг(РЕ)/кг/мин на 1–4 введения |

Показания

Выбор противосудорожного средства в зависимости от типа припадков представлен в таблице 10–2.

Таблица 10–2. Показания к дифференцированному назначению противосудорожных средств

| Тип припадков | Препараты выбора | Препараты 2-го ряда | Дополнительные средства |
|--|--|---|--|
| Парциальные припадки (со вторичной генерализацией или без нее) | Карбамазепин Ламотриджин Вальпроевая кислота | Фенобарбитал Примидон Фенитоин | ГАМК-подобные средства (см. стр. 103) Окскарбазепин Зонисамид Топирамат Фелбамат Ацетазоламид (см. стр. 214) Леветирацетам Клоназепам Клоразепат дикалия |
| Генерализованные судороги | | | |
| ✓ тонико-клонические (<i>grand mal</i>) | Вальпроевая кислота Карбамазепин Ламотриджин | Фенобарбитал Примидон Фенитоин | |
| ✓ абсансы (<i>petit mal</i>) | Этосуксимид Вальпроевая кислота Клоназепам | Триметадион | |
| ✓ миоклональные судороги | Вальпроевая кислота Клоназепам Ламотриджин Нитразепам (у детей) | Фенобарбитал Фелбамат | Этосуксимид Пирацетам (см. стр. 128) |
| ✓ атипичные абсансы, атонические и тонические судороги | Вальпроевая кислота Ламотриджин Клоназепам | Фенитоин Фенобарбитал Ацетазоламид (см. стр. 214) Глюкокортикоиды (см. стр. 565) | Этосуксимид |

Применение во время беременности и в период лактации

Считают, что беременность приводит к ухудшению течения эпилепсии. Следует учитывать, что женщина во время беременности может прекратить прием препаратов из-за боязни нанести вред ребенку. В целом, во время беременности концентрация противосудорожных средств в крови может снизиться (особенно **фенитоина**; этот эффект усиливается к концу беременности), однако концентрация свободного препарата в крови может остаться прежней или даже возрасти.

Противопоказаниями к вынашиванию беременности при эпилепсии являются труднокурабельная эпилепсия с частыми припадками, статусное течение эпилепсии, а также выраженное изменение личности, представляющее угрозу для здоровья матери и ребенка.

Число врожденных уродств при приеме противосудорожных средств в 3–5 раз выше, чем в общей популяции (риск снижается при проведении монотерапии). Дефекты формирования нервной трубки чаще развиваются при приеме препаратов в срок беременности 5–6 недель, такие дефекты, как «заячья губа» и «волчья пасть» (до 30 % всех врожденных дефектов) — в срок 7–10 недель, врожденные пороки сердца — до 8 недель.

Патология плода, обусловленная приемом матерью противосудорожных средств, описана при применении всех противосудорожных средств. По тера-

тогенности препараты располагаются в следующем порядке: фенитоин > вальпроевая кислота > фенобарбитал > карбамазепин

Женщины, которые забеременели во время лечения противосудорожными препаратами, должны быть предупреждены об имеющемся риске тератогенности. Во время беременности требуется заместительная терапия **фолиевой кислотой** (в дозе 3–5 мг/сутки; см. стр. 359) в сроки до зачатия и в течение I триместра беременности. Кроме того, имеется риск развития неонатального кровотечения (при приеме **карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина**). Рекомендуют профилактический прием матерью **витамина К** (см. стр. 345) непосредственно перед родами.

Во время беременности не назначают **триметадион** и другие новые противосудорожные средства (**ламотриджин, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин**).

Судороги во 2-й половине беременности могут быть проявлением эклампсии. Препаратом выбора при преэклампсии и эклампсии является **магния сульфат** (см. стр. 192) и **диазепам** (см. таблицу 10–1).

Прием лекарственных средств в обычных дозах не является показанием к прекращению грудного вскармливания (за исключением **барбитуратов** и некоторых новых препаратов: **топирамата, вигабатрина**).

Следует помнить, что снижение потребности в противосудорожных средствах после родов создает предпосылки для передозировки. Обычно достаточным будет возврат к дозам, применяемым до беременности.

Применение у детей

Вальпроевая кислота — назначают детям, но у детей младше 3 лет и при проведении комбинированной терапии повышен риск развития гепатотоксичности.

Карбамазепин — применяют у детей.

Ламотриджин — не применяют у детей младше 2 лет.

Фенитоин — назначают детям, но у них выше риск развития побочных эффектов со стороны соединительной ткани. Рекомендуют назначать детям **фолиевую кислоту** и **витамин К**.

Этосуксимид — применяют у детей.

Бензодиазепины:

Клоназепам и нитразепам — применяют у детей (следует помнить о неблагоприятном влиянии бензодиазепинов на физическое и психическое развитие при длительном приеме, а также опасности развития лекарственной зависимости).

Клоразепат дикалия — не применяют у детей младше 9 лет.

Барбитураты — назначают детям, но возможно развитие у них поведенческих расстройств и гипокинезии.

Другие средства:

Оскарбазепин — не применяют у детей младше 6 лет.

Леветирацетам — не применяют у детей младше 16 лет.

Топирамат — не применяют у детей младше 2 лет.

Триметадиион — применяют у детей.

Фелбамат — не применяют у детей младше 4 лет.

Вигабатрин — назначают детям для лечения синдрома Веста.

Габапентин — не применяют у детей младше 12 лет.

Тиагабин — не применяют у детей младше 12 лет.

Дозировка и применение

Целью лечения считают предотвращение развития судорог. Идеально назначение одного препарата, первоначально в небольшой дозе, затем дозу постепенно повышают. В случае недостаточной эффективности применяют 2 противосудорожных средства и более.

Частота приема препаратов определяется их концентрацией в крови. Большую часть противосудорожных средств можно принимать 2 раза в день; **фенобарбитал** и **фенитоин** — 1 раз в сутки на ночь. При использовании высоких доз может потребоваться прием 3 раза в день для снижения выраженности побочных эффектов (за счет снижения пиковой концентрации в крови).

У детей метаболизм препаратов происходит быстрее, поэтому у них необходимы более частый прием и большая доза в расчете на килограмм массы тела.

Два и более противосудорожных средства назначают при неэффективности монотерапии несколькими препаратами. Комбинированная терапия повы-

шает токсичность; следует учитывать взаимодействие противосудорожных средств между собой.

Взаимодействие противосудорожных средств между собой

Барбитураты, карбамазепин и фенитоин являются индукторами печеночных ферментов и взаимно нарушают метаболизм друг друга.

Вальпроаты иногда снижают концентрацию в крови активного метаболита *оскарбазепина*; часто повышают концентрацию в крови *ламотриджина*, *фенобарбитала*, *фенитоина* (иногда возможно снижение его содержания в крови), а также активного метаболита *карбамазепина*, реже — *этосуксимида* и *примидона* (возможно значительное повышение содержания в крови фенобарбитала).

Карбамазепин часто снижает концентрацию в крови *клоназепама*, *ламотриджина*, *тиагабина*, *топирамата*, *вальпроатов*, *барбитуратов* и *фенитоина* (однако возможно повышение содержания в крови фенитоина), а также *этосуксимида*, *фелбамата* и активного метаболита *оскарбазепина*.

Ламотриджин иногда повышает концентрацию активных метаболитов *карбамазепина* и может снизить концентрацию в крови *вальпроевой кислоты*.

Фенитоин часто снижает концентрацию в крови *клоназепама*, *карбамазепина*, *ламотриджина*, *тиагабина*, *топирамата* и *вальпроатов*, а также активного метаболита *оскарбазепина*, реже — *этосуксимида* и *примидона* (путем повышения скорости превращения в фенобарбитал); часто повышает концентрацию в крови *фенобарбитала*. Ускоряет выведение *фелбамата* в 2 раза.

Этосуксимид иногда повышает концентрацию *фенитоина* в крови и может снизить концентрацию в крови *барбитуратов*.

Сочетание *клоназепама* и *вальпроевой кислоты* может спровоцировать развитие судорог.

Фенобарбитал и **примидон** часто снижают концентрацию в крови *карбамазепина*, *клоназепама*, *ламотриджина*, *тиагабина*, *вальпроатов* и *фенитоина* (однако возможно повышение концентрации фенитоина в крови), а также активного метаболита *оскарбазепина*; возможно также снижение концентрации в крови *этосуксимида* и *фелбамата*.

Оскарбазепин иногда снижает концентрацию в крови *карбамазепина* (однако возможно повышение содержания активного метаболита карбамазепина), возможно также повышение концентрации в крови *фенитоина* и *фенобарбитала*.

Леветирацетам — взаимодействий с другими препаратами не описано.

Топирамат иногда повышает концентрацию *фенитоина*.

Фелбамат часто повышает концентрацию *вальпроатов*, *фенитоина* и *фенобарбитала* в крови, может снизить концентрацию в крови *карбамазепина*.

Вигабатрин часто снижает концентрацию в крови *фенитоина*, реже — *фенобарбитала* и *примидона*.

Габапентин может повысить терапевтический и токсический эффекты *фелбамата* и повысить концентрацию в крови *фенитоина*.

Предупреждение

- Резкая отмена противосудорожных средств, особенно бензодиазепинов и барбитуратов, сопряжена с риском развития судорог. Рекомендуют снижать дозу постепенно (при использовании барбитуратов может потребоваться несколько месяцев). Даже у пациентов, у которых не отмечено судорог в течение нескольких лет, сохраняется риск развития судорог при отмене противосудорожного лечения.
- При проведении комбинированной противозипелитической терапии вначале отменяют один препарат.
- Назначение другого противосудорожного средства требует приема прежнего препарата еще некоторое время до установления нового режима.
- Противосудорожные средства осторожно назначают пациентам, чья работа связана с вождением машин или потенциально опасными механизмами из-за риска снижения скорости психомоторных реакций.

■ Вальпроевая кислота; вальпроат натрия

Апилепсин (Apilepsin)

KPKA Таблетки 150 и 300 мг
Р-р внутрь 300 мг/мл, флакон 60 мл

Ацедипрол (Acediprol)

Многие производители Таблетки 300 мг
Сироп 50 мг/мл флакон 100 мл

Депакин (Depakine)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 200 и 300 мг
Сироп 100 и 200 мг/доза, флакон 150 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 400 мг
Хроно — таблетки ретард 300 и 500 мг

Дипромал (Dipromal)

ICN Таблетки 200 мг

Конвулекс (Convulex)

Gerot Капсулы 150, 300 и 500 мг
Р-р для приема внутрь 100 мг/мл флакон 100 мл
Сироп 50 мг/мл флакон 100 мл

Конвульсофин (Convulsofin)

Pliva Таблетки 300 мг

Орфирил (Orfiril)

Desitin Таблетки 150, 300 и 600 мг
Таблетки ретард 300 мг
Сироп 300 мг/5 мл флакон 250 мл

Энкорат (Encorate)

Sun Таблетки 200 и 300 мг
Хроно — таблетки ретард 200, 300 и 600 мг

Ингибирует ГАМК-трансферазу, повышает содержание в ЦНС гамма-аминомасляной кислоты, обуславливая снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон коры мозга.

Терапевтическая концентрация вальпроатов в крови составляет 50–150 мкг/мл.

Показания

Все формы эпилепсии (препарат выбора при первичной генерализованной эпилепсии, генерализованных абсансах и тонических судорогах).

Назначают также при фокальных припадках и детском тике; возможно использование вальпроевой кислоты для лечения острого маниакального состояния при биполярном психозе и алкогольной абстиненции.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. у близких родственников), активные заболевания печени и поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез.

Осторожно применяют в I триместре беременности и в период лактации.

У детей младше 3 лет и при проведении комбинированной терапии повышен риск развития гепатотоксичности.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе, анорексия или повышение аппетита, нарушение функции печени, *редко* — запоры, панкреатит. Диспептические расстройства развиваются реже на фоне приема спазмолитических и обволакивающих средств.

Со стороны ЦНС: сонливость, тремор, парестезии, спутанность сознания, *редко* — изменения поведения, настроения или психического состояния, диплопия, нистагм, расстройство координации, головокружение, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность.

Со стороны системы крови: удлинение времени кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения.

Другие: периферические отеки, нарушение менструального цикла, кожная сыпь, *при длительном приеме* — выпадение волос.

Контроль

Функциональные печеночные пробы каждые 6 месяцев (включая протромбиновый индекс), общий анализ крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие с другими противосудорожными препаратами см. стр. 90.

Активированный уголь, антациды и холестирамин снижают всасывание вальпроатов.

Хлорпромазин (аминазин), циметидин и эритромицин замедляют метаболизм вальпроатов и повышают их концентрацию в крови с возможным

проявлением токсичности; *рифампицин* и *ацикло-
вир* — снижают.

Салицилаты (в том числе *аспирин*) вытесняют вальпроаты из связанного состояния с белками с возможным проявлением их токсичности.

Вальпроаты могут повысить концентрацию в крови *трициклических антидепрессантов* с повышением риска развития побочных действий.

Вальпроаты вытесняют *варфарин* из связанного с белками состояния с возможным усилением его действия (в первую неделю одновременного применения следует контролировать антикоагулянтное действие варфарина).

При одновременном применении вальпроатов и *зидовудина* описано замедление выведения зидовудина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают во время или сразу после еды обычно 2 раза в день. Суточная доза для взрослых в начале лечения составляет 300–600 мг, в течение 1–2 недели ее постепенно повышают до 900–1500 мг. Обычная поддерживающая доза — 1–2 г (20–30 мг/кг/сутки), максимальная суточная — 3 г.

У детей суточная доза составляет 15–50 мг/кг (в начале лечения — 15 мг/кг, затем постепенно повышают дозу еженедельно на 5–10 мг/кг). Максимальная суточная доза — 60 мг/кг.

Таблетки ретард назначают взрослым и детям старше 3 лет в дозе 20–30 мг/кг (до 50) 1 раз в сутки.

Парентерально ▶

При невозможности проводить терапию внутрь препарат назначают внутривенно. Взрослым начальную дозу 400–800 мг (до 10 мг/кг) вводят в течение 3–5 мин, затем проводят внутривенную инфузию со скоростью менее 20 мг/мин более 60 мин до суточной дозы 2,5 г.

У детей суточная доза составляет обычно 20–30 мг/кг (до 40 мг/кг при возможности контролировать концентрацию препарата в крови).

■ Карбамазепин

Апо-карбамазепин (Apo-carbamazepine)

Apotex Таблетки 200 мг

Зептол (Zeptol)

Sun Таблетки 200 мг
Таблетки ретард 200 и 400 мг

Карбамазепин (Carbamazepine)

Многие производители Таблетки 100, 200 и 400 мг

Карбапин (Carbapin)

Netofarm Таблетки 200 мг

Карзепин (Carzepine)

Torrent Таблетки 200 мг

Мазепин (Mazepin)

ICN Таблетки 200 мг

Стазепин (Stazepine)

Polpharma Таблетки 200 мг

Сторилат (Storilat)

Remedica Таблетки 200 мг

Тегретол (Tegretol)

Novartis Таблетки 200 и 400 мг
СР — таблетки ретард 200 и 400 мг

Финлепсин (Finlepsin)

Pliva Таблетки 200 мг
Таблетки ретард 200 и 400 мг

Производное иминостильбена, близок по строению к трициклическим антидепрессантам. Точный механизм действия неизвестен. Оказывает выраженное противосудорожное и умеренное антидепрессивное и нормотимическое действие. Побочные действия можно уменьшить за счет применения ретард-форм препарата.

Терапевтическая концентрация карбамазепина в крови составляет 4–12 мкг/мл.

Показания

Препарат выбора при парциальных припадках и вторичных тонико-клонических судорогах. Недостаточно эффективен при малых припадках.

Кроме того, назначают при невралгии тройничного нерва, диабетической нейропатии, при алкогольной абстиненции, при наследственной и ненаследственной хорее у детей, маниакальных состояниях, для профилактики маниакально-депрессивных расстройств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к другим трициклическим соединениям, патология системы крови, порфирия, угнетение функции костного мозга в анамнезе, АВ блокада, одновременное применение ингибиторов MAO (лечение *ингибиторами MAO* следует прекратить не менее чем за 14 дней до назначения карбамазепина).

При приеме в I триместре беременности и в период лактации следует взвесить ожидаемую пользу для матери и возможный риск для новорожденного и ребенка. Женщинам детородного возраста следует использовать негормональную контрацепцию.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, сонливость, атаксия, головная боль, диплопия, нарушение аккомодации (чаще связано с пиком концентрации препарата в крови), редко — непроизвольные движения, нистагм, в отдельных случаях — окуломоторные нарушения, дизартрия, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость, галлюцинации, депрессия, агрессивное поведение, агитация (у пожилых). Карбамазепин может спровоцировать развитие миоклональных приступов.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, редко — повышение активности трансаминаз, желтуха, холестатический гепатит, запор или диарея, в отдельных случаях — стоматит, глоссит, снижение аппетита.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко): нарушение сердечной проводимости, в отдельных случаях — брадикардия, аритмия, АВ блокада с обмороком, сердечная недостаточность, тромбоз флебиты, тромбоэмболия.

Другие: задержка жидкости, гипонатриемия, отеки, порфирия, нарушение обмена кальция (с развитием остеомаляции), импотенция, гинекомастия и галакторея, нарушение функции почек, одышка и пневмонит, аллергические реакции. При применении карбамазепина описано также развитие апластической анемии и агранулоцитоза.

Взаимодействие с другими препаратами

Карбамазепин является индуктором микросомальных ферментов печени и, таким образом, усиливает метаболизм и снижает концентрацию в крови многих лекарственных средств:

- ✓ *барбитуратов (фенобарбитала и примидона, при этом концентрация карбамазепина может снизиться);*
- ✓ *вальпроевой кислоты (концентрация карбамазепина может уменьшиться);*
- ✓ *галоперидола (возможно также повышение концентрации карбамазепина);*
- ✓ *доксациклина (рекомендуют использовать тетрациклин);*
- ✓ *клозапина (описано развитие злокачественной гипертермии при одновременном применении; необходимо тщательное наблюдение за концентрацией клозапина или использование других противосудорожных средств, например, вальпроевой кислоты);*
- ✓ *недеполяризующих миорелаксантов;*
- ✓ *некоторых бензодиазепинов (алпразолама, мидазолама);*
- ✓ *непрямых антикоагулянтов;*
- ✓ *оральных контрацептивов (следует использовать другой метод контрацепции);*

- ✓ *празиквантела (противогельминтное средство);*
- ✓ *теофиллина (концентрация карбамазепина может уменьшиться);*
- ✓ *тразодона;*
- ✓ *трициклических антидепрессантов (описано для имипрамина, дезипрамина, амитриптилина, доксепина и нортриптилина; при этом возможно значительное повышение концентрации карбамазепина в крови);*
- ✓ *фелодипина;*
- ✓ *циклоспорина.*

Одновременное применение *изониазида* и карбамазепина повышает риск проявления нейротоксичности карбамазепина и гепатотоксичности изониазида.

Одновременное применение карбамазепина и *препаратов лития* способствует проявлению токсичности даже при терапевтической концентрации обоих препаратов в крови (летаргия, мышечная слабость, атаксия, тремор, гиперрефлексия).

Препараты, повышающие или снижающие концентрацию карбамазепина в крови, представлены в таблице 10–3.

Дозировка и применение

При эпилепсии ▶

➤ *Начальная доза* для взрослых и подростков старше 12 лет составляет по 200 мг 2 раза в день (или по 100 мг 4 раза в день). Суточную дозу повышают еженедельно не более чем на 200 мг/сутки до достижения терапевтического эффекта; принимают ее 3–4 раза в день (2 раза в день для ретард форм). Не следует превышать суточную дозу 1 г для подростков 12–15 лет, 1,2 г — старше 15 лет и 1,6 г для взрослых.

Детям 6–12 лет назначают по 100 мг 2 раза в день (или по 50 мг 4 раза в день). Суточную дозу повышают еженедельно не более чем на 100 мг/сутки до получения клинического эффекта; принимают ее 3–4 раза в день (2 раза в день для ретард форм). Не следует превышать суточную дозу 1 г.

Таблица 10–3. Препараты, повышающие или снижающие концентрацию карбамазепина в крови

| Препараты, повышающие концентрацию карбамазепина в крови | | Препараты, снижающие концентрацию карбамазепина в крови |
|---|--|---|
| Галоперидол | Макролиды (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин) | Барбитураты |
| Верапамил (необходимо снижение дозы карбамазепина на 40–50 %; не отмечено для нифедипина) | Метронидазол | Вальпроевая кислота |
| Даназол (одновременного применения избегают) | Ламотриджин | Теофиллин |
| Дилтиазем | Нефазодон | Фелбамат |
| Локсапин (повышается концентрация метаболитов карбамазепина, при этом концентрация карбамазепина может остаться нормальной; может быть необходимым снижение дозы) | Терфенадин | |
| | Трициклические антидепрессанты | |
| | Флувоксамин | |
| | Флуоксетин | |
| | Хинин | |
| | Циметидин | |

Детям младше 6 лет назначают 10–20 мг/кг/сутки на 2–3 приема. Повышают суточную дозу ежедневно не более чем на 100 мг/сутки.

➤ *Поддерживающая доза* для взрослых и подростков старше 12 лет обычно составляет 800–1200 мг/сутки.

Детям 6–12 лет назначают обычно 400–800 мг/сутки, или 20–30 мг/кг/сутки на 3–4 приема, детям младше 6 лет — 250–350 мг/сутки (не более 35 мг/сутки).

При добавлении карбамазепина к уже проводимой противосудорожной терапии, например, фенитоином, дозу последнего постепенно снижают, а карбамазепина повышают.

При невралгии тройничного нерва ▶

Начальная доза составляет по 100 мг 2 раза в день (не более 1,2 г/сутки), поддерживающая доза варьирует от 200 до 1200 мг/сутки.

При фантомных болях и невритоме ▶

Назначают по 100 мг 2 раза в день в качестве начальной дозы и 600–1000 мг/сутки в качестве поддерживающей.

При наследственной и ненаследственной хорее у детей ▶

Доза составляет 15–25 мг/кг/сутки.

При алкогольной абстиненции ▶

Назначают по 200 мг 4 раза в день (до 1 г/сутки).

При биполярном психозе ▶

Назначают для профилактического лечения при неэффективности препаратов лития. Начальная доза составляет 400 мг/сутки на несколько приемов, обычная поддерживающая — 400–600 мг/сутки, максимальная суточная — 1200 мг.

■ Ламотриджин

Веро-ламотриджин (Vero-lamotrigine)

Верофарм Таблетки 25, 50 и 100 мг

Ламиктал (Lamictal)

Glaxo Таблетки 5, 25 и 100 мг

Ламитор (Lamitor)

Torrent Таблетки 25, 50 и 100 мг

Ламолеп (Lamolep)

Gedeon Richter Таблетки 25, 50 и 100 мг

Ламотрикс (Lamotrix)

Medochemie Таблетки 25, 50, 100 и 200 мг

Полагают, что ламотриджин блокирует потенциалзависимые натриевые каналы пресинаптических мембран нейронов и блокирует избыточный выброс глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в развитии эпилептических припадков. Учитывая, что действие его не связано с усилением эффектов ГАМК, тормозное влияние ламотриджина на психику минимально.

Внимание! При применении ламотриджина описано развитие тяжелых, потенциально опасных для жизни осложнений: синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Наиболее тяжелые формы описаны у детей. Осложнение развивается в течение

2–8 недель от начала лечения, однако описаны случаи развития такого осложнения спустя 6 месяцев. Продолжительность лечения не влияет на риск развития осложнения. При появлении кожной сыпи прием ламотриджина следует немедленно прекратить.

Показания

Препарат выбора при парциальных и генерализованных припадках, включая тонико-клонические, миоклонические судороги (для монотерапии или комбинированной терапии). Может быть эффективным при атипичных абсансах, тонических и атонических припадках и синдроме Леннокса-Гастро.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени. Осторожно применяют при почечной недостаточности. Клинический опыт применения у детей младше 2 лет отсутствует.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Проникает в грудное молоко; у детей, которые находились на грудном вскармливании, концентрация препарата в плазме достигала терапевтической (однако развития побочных действий у детей не отмечено).

Побочные действия

При применении в виде монотерапии: головная боль, усталость, головокружение, сонливость, бессонница, кожные высыпания.

При применении в составе комбинированной терапии: диспепсия, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нарушение равновесия, повышенная утомляемость, раздражительность, агрессивность, тремор, тревожное возбуждение, спутанность сознания, диплопия, пелена перед глазами, конъюнктивит, лейкопения и тромбоцитопения.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие с другими противосудорожными препаратами см. стр. 90.

Ламотриджин является ингибитором дигидрофоллатредуктазы. Необходимо соблюдать осторожность при назначении других ингибиторов метаболизма фолиевой кислоты.

Длительный прием *парацетамола* может снизить концентрацию ламотриджина в крови со снижением его клинических эффектов.

Дозировка и применение

Взрослым и подросткам старше 12 лет ▶

В качестве монотерапии назначают 25 мг 1 раз в день в течение первых двух недель, затем дозу повышают до 50 мг 1 раз в день. Для достижения полного терапевтического эффекта дозу можно повышать на 50–100 мг через каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза составляет 100–200 мг/сутки.

В комбинации с вальпроевой кислотой — 25 мг 1 раз в день в течение 4 недель, затем дозу повышают на 25–50 мг через каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза составляет 100–200 мг/сутки на 1–2 приема.

В комбинации с препаратами, индуцирующими печеночные ферменты (фенитоин, барбитураты, карбамазепин) — 50 мг 1 раз в день в течение первых 2 недель, затем 100 мг/сутки на 1–2 приема. Для достижения полного терапевтического эффекта дозу можно повышать на 100 мг через каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза составляет 200–400 мг/сутки на 2 приема.

Детям 2–12 лет не рекомендуют проводить монотерапию ламотриджином.

В комбинации с вальпроевой кислотой назначают 0,15 мг/кг 1 раз в день в течение первых двух недель и 0,3 мг/кг 1 раз в день в течение последующих 2 недель. Для достижения полного терапевтического эффекта дозу можно повышать на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза составляет 1–5 мг/кг на 1–2 приема. Максимальная суточная доза — 200 мг.

В комбинации с препаратами, индуцирующими печеночные ферменты (фенитоин, барбитураты, карбамазепин) — 0,6 мг/кг на 2 приема в течение первых 2 недель, затем 1,2 мг/кг на 2 приема. Для достижения полного терапевтического эффекта дозу можно повышать на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза составляет 5–15 мг/кг на 2 приема. Максимальная суточная доза — 400 мг.

■ Фенитоин

Дифенин (Dipheninum)

Многие производители Таблетки 117 мг

Фенитоин имеет узкую терапевтическую широту; связь между дозой и концентрацией в крови носит нелинейный характер (даже небольшие дозы могут приводить к высокой концентрации препарата в крови с развитием побочных эффектов).

Производное гидантоина (химического вещества, близкого по строению к барбитуровой кислоте), оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Угнетает распространение судорожной активности в моторной зоне коры, стабилизируя порог возбудимости нейронов, и не обладает значимым седативным и снотворным эффектами. Кроме того, фенитоин оказывает антиаритмическое действие (при желудочковых аритмиях; в настоящее время применяют редко) и подавляет вестибулярные рефлексы.

Терапевтическая концентрация фенитоина в сыворотке крови составляет 10–20 мкг/мл.

Показания

Препарат выбора при парциальных и тонико-клонических судорогах. Эффективен при всех формах эпилепсии (за исключением абсансов), в т. ч. при посттравматической и постнейрохирургической эпилепсии.

Кроме того, применяют при сердечной аритмии, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, болезни Миньера, невралгии тройничного нерва и диабетической нейропатии (при неэффективности карбамазепина).

Противопоказания

Гиперчувствительность; выраженное нарушение функции печени и почек, порфирия, кахексия, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, АВ блокада II–III степени. Осторожно применяют при артериальной гипотензии и сердечной недостаточности.

Во время беременности используют по жизненным показаниям (при развитии мегалобластной анемии необходимо назначить **фолиевую кислоту**). Грудное вскармливание рекомендуют прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, возбуждение, тремор, атаксия, невнятность речи, нистагм.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор.

Аллергические реакции: малые и большие кожные проявления.

Другие: гиперплазия десен, огрубение черт лица, гирсутизм, системная красная волчанка, токсическое поражение печени, гипергликемия (требуется контроль у больных сахарным диабетом), остеомалация при длительной терапии.

Фенитоин назначают детям в сочетании с **витаминами D и K**.

Взаимодействие с другими препаратами

Фенитоин является индуктором микросомальных ферментов печени и, таким образом, усиливает метаболизм и снижает концентрацию в крови многих лекарственных средств:

- ✓ *барбитуратов (фенобарбитала и примидона);*
- ✓ *некоторых бензодиазепинов (оксазепам, мидазолам);*
- ✓ *вальпроевой кислоты;*
- ✓ *верапамилы;*
- ✓ *галоперидола;*
- ✓ *глюкокортикоидов (эффект развивается через несколько дней и сохраняется до 3 недель после отмены фенитоина);*
- ✓ *дизопирида (кроме того, отмечено усиление холинолитических эффектов);*
- ✓ *доксциклина (рекомендуют повысить дозу в 2 раза);*
- ✓ *карбамазепина (влияние карбамазепина на концентрацию фенитоина более непредсказуемо);*

- ✓ *клозапина*;
- ✓ *леводопы* (избегают одновременного применения);
- ✓ *мебендазола*;
- ✓ *мексилетина*;
- ✓ *недеполяризующих миорелаксантов*;
- ✓ *нисолдипина*;
- ✓ *оральных контрацептивов* (необходимо избрать другой метод контрацепции);
- ✓ *парацетамола* (при этом повышается концентрация метаболитов парацетамола и риск гепатотоксичности; риск выше при длительном приеме фенитоина);
- ✓ *празиквантела*;
- ✓ *сердечных гликозидов*;
- ✓ *теофиллина*;
- ✓ *фелбамата*;
- ✓ *флуоксетина* (избегают одновременного применения);
- ✓ *фенотиазинов* (описано для хлорпромазина и тиоридазина);
- ✓ *фуросемида* при приеме внутрь (снижает всасывание);
- ✓ *фелбамата*;
- ✓ *хинидина*;
- ✓ *циклоспорина*.

Одновременное применение фенитоина и *иммуноглобулинов внутривенно* (описано для сандоглобулина) может вызвать гиперчувствительный миокардит со смертельным исходом.

У пациентов, у которых применяют *допамин*, возможно резкое снижение артериального давления и остановка сердца (механизм неизвестен).

Препараты, повышающие или снижающие концентрацию фенитоина в крови, представлены в таблице 10–4.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают во время или после еды (во избежание раздражения слизистой) взрослым по $\frac{1}{2}$ –1 таблетке 2–3 раза в день. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально в зависимости от концентрации препарата в сыворотке крови. Максимальная суточная доза составляет 8 таблеток.

Детям младше 5 лет назначают по $\frac{1}{4}$ таблетки 2 раза в день, 5–8 лет — по $\frac{1}{4}$ таблетки 3–4 раза в день, старше 8 лет — по $\frac{1}{2}$ –1 таблетке 2 раза в день.

■ Этосуксимид

Суксилеп (Suxilep)

Schering Капсулы 250 мг

Производное янтарной кислоты (сукцинимид), обычно применяют при малых приступах эпилепсии (*petit mal*), особенно при пикнолептических приступах. Угнетает моторные центры коры головного мозга и повышает судорожный порог, в терапевтических дозах не оказывая влияния на концентрацию ГАМК в мозге.

Терапевтическая концентрация в сыворотке крови составляет 40–100 мкг/мл (хотя концентра-

Таблица 10–4. Препараты, повышающие или снижающие концентрацию фенитоина в крови

| Препараты, повышающие концентрацию фенитоина в крови | | Препараты, снижающие концентрацию фенитоина в крови |
|--|--|---|
| Аллопуринол | Омепразол | Ацикловир |
| Амиодарон (эффект сохраняется в течение длительного времени) | Сертралин | Витамин В ₆ |
| Бензодиазепины (описано для диазепам и хлордиазепоксида) | Сульфаниламиды | Диазоксид |
| Вальпроевая кислота | Тиклопидин (медленно в течение месяца) | Локсапин |
| Габапентин | Тразодон | Нитрофурантоин |
| Дисульфирам | Триметоприм | Пароксетин |
| Ибупрофен | Трициклические антидепрессанты (описано для имипрамина, не отмечено для amitриптилина и нортриптилина) | Противоопухольевые средства (блеомицин, карбоплатин, кармустин, цисплатин, метотрексат, винбластин; не относится к фенитоину внутривенно) |
| Изониазид (у пациентов с медленным типом ацетилирования токсичность может проявиться при терапевтической концентрации фенитоина в крови) | Фелбамат (дозу фенитоина снижают на 20 %) | Рифампицин |
| Метронидазол | Фенилбутазон | Сукральфат |
| Непрямые антикоагулянты (при этом возможно повышение протромбинового времени и риска кровотечения) | Фенотиазины | Теофиллин |
| | Флуконазол | Фелбамат |
| | Флуоксетин | Фолиевая кислота |
| | Хлорамфеникол | Ципрофлоксацин |
| | Хлорфенирамин | |
| | Циметидин и ранитидин | |
| | Этосуксимид | |

ция до 150 мкг/мл может не сопровождаться признаками токсичности).

Показания

Препарат выбора при абсансах. Эффективен также при миоклональных судорогах, атипичных абсансах, тонических и атонических припадках, синдроме Леннокса-Гасто (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность к сукцинимидам, почечная и печеночная недостаточность.

Во время беременности и в период лактации взвешивают ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода и ребенка.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, снижение аппетита, икота, боли в животе, диарея, похудание. Для уменьшения симптомов со стороны ЖКТ препарат можно принимать вместе с пищей или запивать молоком.

Со стороны ЦНС: головокружение, головные боли, раздражительность, эйфория, фотофобия, нарушение сна, состояние тревоги, невозможность сконцентрировать внимание, агрессивность, *в отдельных случаях* — параноидально-галлюцинаторные симптомы, развитие больших эпилептических припадков.

Другие: кожная сыпь, гирсутизм, повышение либидо, *редко* — нарушение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, апластическая анемия), альбуминурия и микрогематурия, волчаночноподобный синдром, паркинсонизм, миопия.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают в начальной дозе взрослым и детям старше 6 лет 15–30 мг/кг/сутки, детям младше 6 лет — 15–40 мг/кг/сутки. В дальнейшем дозу можно повышать на 5 мг/кг/сутки через каждые 4–7 дней до получения терапевтического действия с минимальными побочными эффектами. Обычная поддерживающая доза для взрослых — 15 мг/кг/сутки, у детей — 20 мг/кг/сутки. Максимальная суточная доза у взрослых — 30 мг/кг, у детей — 40 мг/кг.

Препарат можно комбинировать с другими противосудорожными средствами.

Резкое прекращение приема может вызвать синдром отмены и спровоцировать абсанс (*petit mal*)-статус.

Бензодиазепины

Многие бензодиазепины оказывают в той или иной степени противосудорожное действие. Широкое распространение при эпилепсии получили **клоназепам** и **клоразепат дикалия**. Детям при миоклональных припадках назначают **нитразепам**. **Диазепам** можно

применять при всех видах эпилепсии в качестве дополнительного средства (детальнее об этом препарате см. стр. 52). Есть сообщения о возможности применения при эпилепсии **феназепам** (см. стр. 53).

Подробнее о бензодиазепинах см. стр. 49.

Парентеральное введение бензодиазепинов (**диазепам**, **клоназепам**, **лоразепам**) входит в общепризнанный протокол лечения *status epilepticus* (см. стр. 88).

Внимание! Применение бензодиазепинов может способствовать развитию лекарственной зависимости. Осторожно назначают пациентам с алкогольной и лекарственной зависимостью.

■ Клоназепам

Антелепсин (Antelepсин)

Pliva Таблетки 0,25 и 1 мг

Клоназепам (Clonazepam)

Многие производители Таблетки 0,5 и 2 мг

Ривотрил (Rivotril)

Roche Таблетки 0,5 и 2 мг
Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл

Бензодиазепин длительного действия. Терапевтическая концентрация клоназепам в сыворотке крови составляет 20–70 нг/мл.

Показания

Монотерапия или дополнительное средство для лечения синдрома Леннокса-Гасто и при миоклонических припадках. Может быть эффективен у пациентов с абсансами (*petit mal*), нечувствительных к лечению сукцинимидами. Препарат 2-го ряда при синдроме Веста.

Внутривенно вводят при *status epilepticus*.

Применяют также при тревоге и страхе, депрессивном, системном и реактивном неврозе, бессоннице, невралгии, столбняке и шизофрении.

Противопоказания

Гиперчувствительность к бензодиазепинам, нарушение функции печени, миастения.

Допустимо применение клоназепам во время беременности по строгим показаниям. У новорожденных, родившихся от матерей, принимавших клоназепам, возможна абстиненция; у грудных детей, матери которых принимали клоназепам, отмечено вялое сосание и седация.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: усталость, заторможенность, утомляемость, мышечная слабость, сонливость, состояние оцепенения, головные боли, спутанность сознания, атаксия (в начале лечения); *при длительном применении* — дизартрия, головокружение, двоение в глазах, нистагм, антероградная амнезия (может стать причиной неадекватного поведения),

парадоксальная реакция (возбуждение, агрессивность, раздражительность, расстройства сна), *редко* — снижение либидо, депрессия.

Со стороны ЖКТ (редко): тошнота, сухость во рту, диарея.

Другие: тромбоцитопения, алопеция, аллергические реакции (от кожного зуда и крапивницы до анафилактического шока).

При внутривенном введении: угнетение дыхания, артериальная гипотензия.

У детей грудного и младшего возраста возможно усиление слюноотделения, у детей более старшего возраста — преждевременное половое созревание.

Взаимодействие с другими препаратами

Амиодарон может усилить токсичность клоназепама (возможно, за счет вызванного гипотиреоза).

Данные по взаимодействию клоназепама с *барбитуратами, карбамазепином, фенитоином и вальпроевой кислотой* противоречивы.

Дозировка и применение

При эпилепсии ▶

Начальная доза внутрь у взрослых не должна превышать 1,5 мг/сутки на 3 приема. Повышают дозу через каждые 3 дня на 0,5–1 мг до получения терапевтического эффекта или пока проявление побочных эффектов не заставит прекратить дальнейшее повышение. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально (обычно составляет 2–16 мг/сутки на 2–3 приема). Максимальная рекомендуемая доза — 20 мг/сутки.

У детей старше 10 лет (или тяжелее 30 кг) начальная доза внутрь составляет 0,01–0,03 мг/кг/сутки (не более 0,05 мг/кг/сутки) на 2–3 приема. Повышают ее не более чем на 0,25–0,5 мг через каждые 3 дня до достижения дозы 0,1–0,2 мг/кг, или до развития побочных действий.

Суточную дозу можно разделять неравномерно, принимая большую ее часть на ночь.

Прекращение приема препарата после длительного лечения может спровоцировать развитие эпилептического статуса. При постепенной отмене может потребоваться назначение другого противосудорожного средства.

При *status epilepticus* вводят внутривенно болюсно (в течение 30 с) или капельно взрослым 1 мг, детям — 0,5 мг. При необходимости дозу можно повторить.

По другим показаниям ▶

При неврозе — 3 мг/сутки.

При периодических ночных болях в ногах — 0,5–2 мг на ночь.

При паркинсонической дизартрии — 0,25–0,5 мг/сутки.

При остро развившейся мании — 0,75–1,6 мг/сутки.

При мультифокальном тике — 1,5–12 мг/сутки.

Дополнительно назначают при шизофрении в дозе 0,5–2 мг/сутки.

При невралгии доза составляет 2–4 мг/сутки.

■ Клоназепат дикалия

Препараты и формы выпуска см. стр. 54.

Применяют при парциальных припадках (в качестве дополнительного средства) и алкогольной абстиненции.

Дозировка и применение

При эпилепсии ▶

Назначают внутрь взрослым и подросткам старше 12 лет в начальной дозе максимально по 7,5 мг 3 раза в день. Повышают суточную дозу не более чем на 7,5 мг еженедельно. Не следует превышать максимальную дозу 90 мг/сутки.

У детей 9–12 лет максимальная начальная доза составляет по 7,5 мг 2 раза в день. Суточную дозу повышают не более чем на 7,5 мг еженедельно. Не следует превышать максимальную дозу 60 мг/сутки.

При алкогольной абстиненции ▶

Назначают в первый день 30 мг в качестве начальной дозы, затем 30–60 мг на несколько приемов, во второй день — 45–90 мг на несколько приемов, в третий день — 22,5–45 мг на несколько приемов, на четвертый день — 15–30 мг на несколько приемов.

■ Нитразепам

Препараты и формы выпуска см. стр. 46.

Применяют при миоклональных припадках у детей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Детям при миоклональных припадках назначают 0,3–1 мг/кг/сутки на 3 приема.

Барбитураты

Барбитураты для лечения эпилепсии применяют с 1912 года, и они до сих пор остаются одними из самых эффективных средств при генерализованных тонико-клонических судорогах (*grand mal*). Седативное и снотворное действия не позволяют считать их препаратами 1-го ряда. Кроме того, они обладают узкой терапевтической широтой. Барбитураты принимают длительно, их прием следует прекращать постепенно («синдром отмены» развивается чаще, чем при использовании других противосудорожных препаратов).

Барбитураты для наркоза см. стр. 157.

Показания

- Эпилепсия (парциальные, генерализованные тонико-клонические и кортикальные фокальные судороги), за исключением абсансов.
- Применение в качестве седативного и снотворного средства см. стр. 44.
- Эссенциальный тремор — **примидон**.
- Гипербилирубинемия — **фенобарбитал** (действие обусловлено индукцией глюкуронилтрансферазы).

Противопоказания

Гиперчувствительность к барбитуратам, выраженная почечная и печеночная недостаточность, миастения, наркотическая или алкогольная зависимость, лактация (грудное вскармливание следует прекратить).

Осторожно назначают во время беременности (возможно нарушение свертываемости у новорожденного); роды у пациенток, принимающих барбитураты, следует принимать в условиях реанимационной готовности.

Побочные действия

- Барбитураты могут способствовать появлению абсансов.
- Привыкание, лекарственная зависимость, «синдром отмены».
- Головокружение, слабость, апатия, головная боль, светобоязнь, гипорефлексия.
- Нарушение функции печени и почек.
- Угнетение дыхания, бронхоспазм, артериальная гипотензия.
- Изменения со стороны системы крови (тромбоцитопения, анемия).
- Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

Взаимодействие с другими препаратами

Барбитураты являются индукторами микросомальных ферментов печени и, таким образом, усиливают метаболизм и снижают концентрацию в крови многих лекарственных средств:

- ✓ *β-блокаторов*;
- ✓ *верапамила*;
- ✓ *глюкокортикоидов* (одновременного применения избегают);
- ✓ *дигитоксина*;
- ✓ *доксциклина* (рекомендуют назначать тетрациклин);
- ✓ *доксорибуцина*;
- ✓ *карбамазепина*;
- ✓ *непрямых антикоагулянтов*;
- ✓ *оральных контрацептивов* (необходимо избрать другой метод контрацепции);
- ✓ *пароксетина*;
- ✓ *теофиллина*;
- ✓ *трициклических антидепрессантов* (однако наблюдается усиление угнетения ЦНС и дыхания; увеличение интервала между приемами уменьшает седацию);
- ✓ *фелодипина*;
- ✓ *фенилбутазона*;
- ✓ *хинидина*;
- ✓ *хлорамфеникола*;
- ✓ *циклоспорина*.

Избегают одновременного приема *алкоголя* (описаны смертельные исходы даже после приема небольшого количества алкоголя и барбитуратов).

Вальпроевая кислота, фелбамат и хинидин могут повысить концентрацию барбитуратов в крови.

Избегают одновременного использования *метоксифлурана*.

Изониазид может повысить концентрацию **примидона** в крови.

Карбамазепин, фенитоин и этосуксимид могут снизить концентрацию и терапевтический эффект барбитуратов.

■ Фенобарбитал

Фенобарбитал (Phenobarbitalum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 5, 50 и 100 мг 20 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|-----------------------------|---|

Барбитурат длительного действия с седативным и снотворным действием, входит в состав некоторых седативных препаратов (см. стр. 44). Применение в качестве снотворного средства см. стр. 50.

Терапевтическая концентрация фенобарбитала в крови составляет 15–40 мкг/мл (60–180 мкмоль/л).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При эпилепсии назначают взрослым по 50–100 мг 2 раза в день; дозу постепенно повышают до получения клинического эффекта (не более 500 мг/сутки).

У детей применяют в дозе 5–8 мг/кг/сутки. При гипербилирубинемии новорожденных назначают по 2,5–5 мг 2 раза в день в течение 5 суток.

Парентерально ▶

Вводят взрослым внутримышечно 200 мг, при необходимости повторяют инъекцию через 6 ч. Для детей разовая доза составляет 15 мг/кг.

При *status epilepticus* вводят внутривенно (в разведении 1 : 10 водой для инъекций со скоростью не выше 100 мг/мин) в дозе 10 мг/кг (максимально 1 г).

■ Фенобарбитал + бромизовал

Паглюферал (Paglupheral)

| | | | | |
|-----------------------------|------------------|------|------|--------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки: | | | |
| | Фенобарбитал | 25, | 35, | 50 мг |
| | Бромизовал | 100, | 100, | 150 мг |
| | Кофеин-бензоат | 7,5, | 7,5, | 10 мг |
| | Папаверин | 15, | 15, | 20 мг |
| | Кальция глюконат | 250, | 250, | 250 мг |

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Режим дозирования подбирают в расчете на фенобарбитал. Взрослым назначают 50–200 мг, максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Детям назначают 12,5–50 мг. Максимальная суточная доза у детей старше 10 лет — 100 мг.

■ Бензобарбитал

Бензонал (Benzonalum)

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|-----------------------------|----------------------|

Производное фенобарбитала, который высвобождается в организме в результате метаболизма. Отличается от фенобарбитала меньшим гипноседативным эффектом.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 100–200 мг 3 раза в день после еды. Высшая разовая доза составляет 300 мг, суточная — 1 г.

У детей 3–6 лет разовая доза составляет 25–50 мг (100–150 мг/сутки), 7–10 лет — 50–100 мг (150–300 мг/сутки), 11–14 лет — 100 мг (300–400 мг/сутки). Высшая разовая доза — 150 мг, суточная — 450 мг.

Лечение проводят длительно (не менее 1–2 лет) даже при отсутствии припадков, принимая разовую дозу 1 раз в сутки.

■ Примидон

Гексамидин (Hexamidin)

Акрихин Таблетки 250 мг

Мизолин (Mysoline)

AstraZeneca Таблетки 250 мг
Суспензия внутрь 250 мг/5 мл,
флакон 250 мл

В организме метаболизируется до более активных фенобарбитала и фенилэтилмалонамида. Оказывает меньшее, чем фенобарбитал, снотворное действие. Применяют в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами. Может быть полезен при неэффективности других противосудорожных препаратов.

Назначают также для лечения эссенциального тремора.

В детском и пожилом возрасте может вызвать парадоксальное возбуждение.

Дозировка и применение

При эпилепсии ▶

Взрослым и детям старше 9 лет назначают 125 мг 1 раз в день на ночь, через 3 дня — по 125 мг 2 раза в день, еще через 3 дня — по 125 мг 3 раза в день. Поддерживающая доза составляет по 250 мг 3–4 раза в день, максимальная суточная — 2 г.

У детей младше 9 лет начальная доза составляет 50 мг 1 раз в день на ночь, через 3 дня дозу увеличивают до 50 мг 2 раза в день, еще через 3 дня — до 100 мг 2 раза в день. Поддерживающая доза составляет по 125–250 мг 3 раза в день (или 10–15 мг/кг/сутки).

При эссенциальном треморе ▶

Начальная доза — 50 мг/сутки, повышают ее при необходимости через 2–3 недели. Максимальная суточная доза — 750 мг.

Другие противосудорожные средства

■ Окскарбазепин

Трилептал (Trileptal)

Novartis Таблетки 150, 300 и 600 мг
Суспензия внутрь 300 мг/5 мл флакон

Показания

Монотерапия или дополнительное средство для лечения парциальных судорог со вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания

Гиперчувствительность (осторожно назначают при непереносимости карбамазепина).

Осторожно применяют при нарушении функции почек, гипонатриемии, сердечной недостаточности и у пожилых.

Во время беременности и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Не применяют у детей младше 4 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, ажитация, амнезия, атаксия, заторможенность, снижение концентрации, депрессия, тремор.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор, диарея, боли в животе.

Другие: гипонатриемия, акне, алопеция, сыпь, нейтропения, лейкопения, редко — сердечная аритмия, синдром Стивенса-Джонсона, волчаночноподобный синдром, гепатит, тромбоцитопения, ангионевротический отек.

Взаимодействие с другими препаратами

Окскарбазепин может снизить эффективность оральной контрацепции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых составляет по 300 мг 2 раза в день, суточную дозу повышают на 600 мг еженедельно. Максимальная суточная доза для монотерапии — 2400 мг, для комбинированной терапии — 1200 мг. При нарушении функции почек начальная доза составляет по 150 мг 2 раза в день.

При переходе на монотерапию окскарбазепином комбинированную противосудорожную терапию полностью отменяют в течение 3–6 недель, при этом максимальной дозы окскарбазепина достигают в течение 2–4 недель.

Детям и подросткам 4–16 лет назначают 8–10 мг/кг/сутки (не более 600 мг) на 2 приема, дозу повышают на 5 мг/кг каждые 3 дня. Обычная суточная доза при монотерапии составляет 18,5–48 мг/кг (не более 2100 мг), при проведении комбинированной терапии — 30–46 мг/кг (не более 1800 мг).

■ Леветирацетам

Кеппра (Кеппра)

UCB Таблетки 250, 500 и 1000 мг

Показания

Дополнительное средство для лечения парциальных судорог.

Противопоказания

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Слабость, астения, *реже* — анорексия, диарея, диспепсия, тошнота, амнезия, атаксия, депрессия, эмоциональная лабильность, агрессивность, бессонница, нервозность, тремор, головокружение, головная боль, диплопия, аллергические реакции (сыпь).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 1 г/сутки на 2 приема. При необходимости дозу повышают через каждые 2–4 недели на 1 г/сутки до максимальной дозы 3 г/сутки на 2 приема.

■ Топирамат

Топамакс (Торатах)

Janssen-Cilag Таблетки 25 и 100 мг

Блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирует мембраны нейронов и подавляет высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков. Обладает широким спектром противозипептической активности.

Внимание! Прием топирамата сопряжен с риском развития острой миопии вследствие обострения закрытоугольной глаукомы (обычно через 1 месяц после начала лечения). При развитии этого осложнения препарат следует немедленно отменить.

Показания

Дополнительное средство для комбинированного лечения парциальных судорог (плохо поддающихся терапии другими средствами, с первичной генерализацией или без нее), синдром Леннокса-Гасто (у взрослых и детей), первичные генерализованные тонико-клонические судороги, мигрень.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный

риск для плода. На время лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Не применяют у детей младше 2 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: атаксия, нарушение мышления и концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, слабость, сонливость, парестезии; *редко* — возбуждение, амнезия, депрессия, эмоциональная лабильность, тремор, нарушение речи, расстройство зрения (см. выше).

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота.

Другие: нефролитиаз, извращение вкуса, снижение массы тела.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном приеме топирамата и *алкоголя*, а также других веществ, угнетающих ЦНС, возможно чрезмерное угнетение функции и развитие побочных действий со стороны ЦНС.

Одновременный прием топирамата и *ингибиторов карбоангидразы* повышает риск развития мочекаменной болезни.

Топирамат снижает эффективность *оральной контрацепции*.

Топирамат может снизить концентрацию *дигоксина* в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза у взрослых составляет 25 мг на ночь в течение 1 недели, затем дозу увеличивают на 25–50 мг/сутки через каждые 1–2 недели (при необходимости с большим интервалом) и делят суточную дозу на 2 приема. Рекомендуемая суточная доза составляет 200–400 мг на 2 приема. Максимальная суточная доза — 1,6 г.

Детям 2–16 лет назначают 25 мг на ночь в течение 1 недели, затем повышают ее на 3 мг/кг через каждые 1–2 недели и делят суточную дозу на 2 приема. Рекомендуемая суточная доза — 5–9 мг/кг/сутки на 2 приема. При мигрени назначают в дозе 50–100 мг в сутки

■ Триметадион

Тридион (Tridione)

Abbott Таблетки жевательные 150 мг
Капсулы 300 мг

Повышает порог развития кортикальных эпилептических припадков, не влияя в то же время на максимальные судорожные проявления у больных, которым проводят электроимпульсную терапию. Уменьшает распространение очаговой активности и усиливает пресинаптическое торможение в спинном мозге, но не влияет на нервную передачу в головном мозге.

Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет обычно не более 700 мкг/мл.

Внимание! Применение триметадиона связано с риском развития апластической анемии. Описано также тяжелое поражение почек со смертельным исходом. Препарат назначают при доказанной неэффективности других, менее токсичных средств.

Показания

Малые эпилептические припадки (*petit mal*), устойчивые к терапии другими средствами (не являются противосудорожным средством первого ряда).

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность (имеется риск развития врожденных пороков; женщинам детородного возраста следует применять надежную контрацепцию).

Избегают применения при тяжелом поражении системы крови, печени и почек, а также при заболеваниях сетчатки и острой перемежающей порфирии.

Возможно применение в период лактации (у грудных детей, матери которых применяли триметадион, негативных эффектов не зарегистрировано) и у детей.

Побочные действия

Со стороны почек: возможно развитие смертельного нефроза; протеинурия.

Со стороны системы крови: смертельная апластическая анемия, гипопластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, петехиальные и сетчаточные кровоизлияния, гинекологическое кровотечение.

Со стороны ЦНС: необычная мышечная слабость (сходно с миастенией *gravis*), тонико-клонические судороги (*grand mal*). Возможны также головокружение, повышенная раздражительность, сонливость, головная боль, парестезии, усталость, недомогание, нарушение сна, фотофобия, гемералопия, скотомы, диплопия. Сонливость обычно сопровождает длительное лечение; в этом случае может потребоваться уменьшение дозы.

Со стороны ЖКТ: рвота, боли в животе, расстройство желудка, тошнота, анорексия, снижение массы тела.

Другие: гепатит (*редко*), волчаночноподобный синдром, лимфаденопатия, нестабильное АД.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых составляет по 300 мг 3–4 раза в день. При необходимости дозу повышают на 300 мг еженедельно до достижения противосудорожного эффекта (предупреждения припадков) или до развития побочных действий. Максимальная суточная доза — 2,4 г.

Детям назначают по 13 мг/кг 3 раза в день (300–900 мг/сутки на 3–4 приема).

■ Фелбамат

Талокса (Taloxa)

Schering-Plough

Таблетки 400 и 600 мг
Суспензия внутрь 600 мг/5 мл,
флакон 230 мл

Механизм действия фелбамата окончательно не установлен. *In vitro* он проявляет антагонизм к ГАМК- и бензодиазепиновым рецепторам, а также к участку рецептора NMDA, связывающего глицин. В результате он блокирует возбуждающие эффекты аминокислот и уменьшает интенсивность эпилептических припадков.

Внимание! Применение фелбамата связано с высоким риском развития апластической анемии (она развивается в 100 раз чаще, чем в общей популяции), поэтому его применяют только у пациентов с тяжелой эпилепсией. При применении фелбамата описано также тяжелое поражение печени.

Показания

- Парциальные судороги (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии).

- Синдром Леннокса-Гасто.

Не является противосудорожным средством первого ряда.

Противопоказания

Гиперчувствительность, поражение печени или апластическая анемия в анамнезе.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Не назначают детям младше 4 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: нарушение походки, ажитация, агрессивность, атаксия, тремор.

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны печени: острая печеночная недостаточность, признаками которой могут быть головная боль, рвота, слабость, усталость, ахоличный стул, желтуха.

Со стороны кожи: появление лиловых или красных пятен на коже, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация.

Другие: повышение температуры тела, анафилактикоидные реакции, лимфаденопатия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 14 лет назначают 1200 мг/сутки на 3–4 приема. Максимальная суточная доза составляет 3600 мг.

Детям 2–14 лет назначают 15 мг/кг/сутки на 2–3 приема. Максимальная суточная доза составляет 45 мг/кг (не более 3600 мг) на 3–4 приема.

■ Зонисамид

Зонегран (Zonegran)

Eisai Капсулы 25, 50 и 100 мг

Новое противосудорожное средство, близок по строению к сульфаниламидам. Точный механизм действия неизвестен.

Показания

Дополнительное средство для лечения парциальных судорог со вторичной генерализацией или без нее у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к сульфаниламидам). Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Внимание! Возможно развитие тяжелых аллергических реакций и поражение системы крови, свойственные сульфаниламидам (кожная сыпь вплоть до развития синдрома Стивенса—Джонсона, а также агранулоцитоз).

Сонливость, головокружение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, боли в животе, жажда и раздражительность, *редко* — слабость, атаксия, трудность сохранять концентрацию внимания, нарушение памяти, замедление мышления, потеря массы тела, нефролитиаз.

Все время лечения следует поддерживать достаточную гидратацию.

Дозировка и применение

Внутри ▶

У пациентов старше 18 лет начальная доза составляет 50 мг в сутки на 2 приема, через 1 неделю дозу повышают до 100 мг 2 раза в день, затем при необходимости продолжают повышать ее на 100 мг/сут ежедневно. Обычная поддерживающая доза составляет 300–500 мг/сут на 2 приема.

Избегают резкого прекращения лечения.

ГАМК-подобные средства

■ Вигабатрин

Сабрил (Sabril)

Hoechst Таблетки 500 мг

Необратимый селективный ингибитор ГАМК-аминотрансферазы, повышает концентрацию ГАМК в синапсах, активируя таким образом тормозные процессы в головном мозге.

Внимание! Применение вигабатрина может вызвать нарушение полей зрения, которое проявляется через 1 месяц и более от начала лечения. В большинстве

случаев это нарушение сохраняется, несмотря на прекращение лечения. При развитии этого осложнения требуется постепенная отмена препарата.

Показания

Парциальные припадки (в составе комбинированной терапии), синдром Веста (в качестве монотерапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, лактация.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: беспокойство, раздражительность, агрессивность, психотические расстройства, *редко* — головная боль, нистагм, тремор, парестезии, нарушение концентрации внимания, повышенная утомляемость, нарушение полей зрения (см. выше). В единичных случаях возможно учащение припадков (особенно миоклональных) и развитие эпилептического статуса.

Другие: диспептические расстройства, увеличение массы тела, отеки.

Внезапное прекращение лечения может вызвать «синдром отмены».

Контроль

Наблюдение окулиста до начала лечения и через каждые 6 месяцев (необходимо определение полей зрения).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Взрослым назначают по 500 мг 2 раза в день. При необходимости суточную дозу увеличивают до 1500 мг.

У детей начальная доза составляет 40 мг/кг/сутки. При необходимости суточную дозу увеличивают до 80–100 мг/кг.

Препарат отменяют постепенно в течение 2–4 недель.

■ Габапентин

Нейронтин (Neurontin)

Pfizer Капсулы 100, 300 и 400 мг
Таблетки 600 и 800 мг

Тебантин (Tebantin)

Gedeon Richter Капсулы 100, 300, 400 мг

По химической структуре близок к ГАМК, которая выполняет функцию тормозного медиатора в ЦНС. Механизм действия габапентина, по-видимому, обусловлен усилением ГАМК-ергических процессов в головном мозге.

Показания

- Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без нее (обязательно в составе комбиниро-

ванной терапии при неэффективности назначенного лечения).

- Нейропатическая боль.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый панкреатит.

Осторожно назначают при сахарном диабете (необходим контроль гликемии и коррекция дозы противодиабетических средств).

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода).

Не применяют у детей младше 3 лет. Безопасность и эффективность применения у пациентов моложе 18 лет для лечения нейропатической боли не установлена.

Побочные действия

Сонливость, головокружение, атаксия, усталость, нистагм, ринит, диплопия, амблиопия, тремор, боли в животе, тошнота, рвота, анорексия, повышение аппетита, геморрагический панкреатит.

Внезапное прекращение лечения может вызвать «синдром отмены».

Дозировка и применение

При эпилепсии ▶

У взрослых и подростков начинают лечение с приема 300 мг 1 раз в сутки в 1-й день, затем принимают по 300 мг 2 раза в сутки — во 2-й и по 300 мг 3 раза в сутки — на 3-й. Для уменьшения побочных эффектов первую дозу принимают на ночь. Эффективная доза составляет 900–1800 мг/сутки на 3 приема. Даже высокие дозы (до 2400 и 3600 мг/сутки) обычно хорошо переносятся.

Отменяют препарат постепенно в течение 1 недели.

Детям 3–12 лет назначают 20 мг/кг в 1-й день, по 20 мг/кг 2 раза во 2-й день и далее по 25–35 мг/кг 3 раза в сутки. Поддерживающая доза — 900 мг/сутки (при массе тела 26–36 кг) или 1200 мг/сутки (при массе тела 37–50 кг).

При нейропатической боли ▶

Схема применения препарата та же, что и при эпилепсии, но максимальная суточная доза составляет 1800 мг.

■ Тиагабин

Габитрил (Gabitril)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 5, 10 и 15 мг

Считают, что тиагабин блокирует обратный нейрональный захват ГАМК, усиливая ГАМК-ергические процессы в головном мозге.

Показания

Парциальные припадки (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Не применяют у детей младше 12 лет.

Побочные действия

Боли в животе, головокружение, астения, сонливость, нервозность, тремор, бессонница, нарушение концентрации внимания, оглушение, расстройство речи, памяти, парестезии, эмоциональная лабильность, тошнота, диарея, рвота, фарингит, кашель, сыпь.

Внезапное прекращение лечения может вызвать «синдром отмены».

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают вместе с едой. Начальная доза составляет 4 мг 1 раз в день. Менять дозу совместно применяемых противосудорожных средств нет необходимости. В начале 2-й недели лечения суточную дозу тиагабина можно увеличить на 4 мг. В дальнейшем дозу повышают еженедельно на 4–8 мг до достижения клинического эффекта или максимальной суточной дозы 56 мг (в возрасте от 12 до 18 лет — 32 мг). Кратность приема составляет 2–4 раза в день.

■ Прегабалин

Лирика (Lyrica)

Pfizer

Капсулы 75 и 150 мг

Аналог ГАМК, точный механизм действия неизвестен. Полагают, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов в ЦНС, что обуславливает его противосудорожное и анальгетическое (при диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии) действие.

Показания

- Парциальные припадки, сопровождающиеся или не сопровождающиеся вторичной генерализацией (в составе комбинированной терапии).
- Нейропатическая боль.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Грудное вскармливание при приеме препарата следует прекратить.

Не назначают пациентам моложе 17 лет.

Побочные действия

Самые частые: головокружение, сонливость, ас-тения, атаксия, сухость во рту, периферические отеки, диплопия, прибавка массы тела и нарушение мышления (трудность поддерживать концентрацию внимания).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в дозе 150–600 мг в сутки на 2–3 приема. Препарат отменяют постепенно в течение минимум 1 недели.

Глава 11

Противорвотные и рвотные средства

Рвота контролируется специальными структурами продолговатого мозга: рвотным центром и хеморецепторной пусковой (триггерной) зоной. Рвотный центр не стимулирует, а координирует акт рвоты на основании поступления сигналов от хеморецепторов триггерной зоны, вестибулярной системы, периферических отделов (например, из перерастянутого кишечника, при инфаркте миокарда) и из корковых центров.

Хеморецепторная зона содержит дофаминергические рецепторы, в разных ядрах рвотного центра продолговатого мозга имеются М-холинергические, H_1 -гистаминовые и серотонинергические ($5-HT_3$) рецепторы. В качестве противорвотных средств применяют препараты с дофамин-блокирующими свойствами (**бензамиды, фенотиазины и бутирофеноны**), **антигистаминные средства** с центральным холинолитическим действием, **антагонисты серотониновых рецепторов** и некоторые другие.

Показания к применению различных противорвотных средств см. таблицу 11–1.

Внимание! Противорвотные средства применяют только при тошноте и рвоте установленного генеза, так как они могут воспрепятствовать правильной установке диагноза, особенно у детей.

Для вызывания рвоты используют специальные **средства для вызывания рвоты**.

Антидофаминергические средства

Бензамиды

Противорвотное действие бензамидов связано с антагонизмом к D_2 -дофаминовым рецепторам триггерной зоны, а также к $5-HT_3$ -серотониновым рецепторам рвотного центра. Средства этой группы не влияют на рвоту вестибулярного генеза.

Оказывают разнообразное влияние на ЖКТ: устраняют рефлюкс за счет стимуляции моторики верхних отделов ЖКТ без повышения желудочной, желчной и панкреатической секреции. Кроме того, бензамиды усиливают сокращения антрального отдела желудка, расслабляют пилорический сфинктер и луковицу двенадцатиперстной кишки и усиливают перистальтику двенадцатиперстной и тощей кишок. В результате ускоряется опорожнение желудка и продвижение химуса по кишечнику.

Метоклопрамид — более эффективное средство, чем домперидон, но применение **домперидона**

связано с меньшим риском развития экстрапирамидных расстройств, поэтому предпочтительнее у пожилых и пациентов младше 20 лет.

Использование бензамидов при заболеваниях ЖКТ см. стр. 433.

■ Метоклопрамид

Апо-метоклоп (Apo-metoclop)

Aprotex Таблетки 5 и 10 мг

Веро-метоклопрамид (Vero-metoclopramid)

Верофарм Таблетки 10 мг

Клометол (Clometol)

ICN Таблетки 10 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Меломид (Melomide)

Московский Таблетки 10 мг
эндокринный 3-д

Метамол (Metamol)

CTS Таблетки 10 мг

Метоклопрамид (Metoclopramid)

Многие производители Таблетки 10 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Перинорм (Perinorm)

Ipsa Таблетки 10 мг
0,1 % р-р внутрь: флакон 100 мл
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Реглан (Reglan)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 10 мг
0,1 % р-р внутрь: флакон 200 мл
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Церуглан (Ceruglan)

Ферейн 0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Церукал (Cerucal)

Pliva Таблетки 10 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Таблица 11–1. Показания к применению противорвотных средств

| Показания | Препараты выбора | Комментарии |
|--|---|---|
| Послеоперационная тошнота и рвота | Дроперидол Фенотиазины Антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов Антигистаминные средства Метоклопрамид Дексаметазон (см. стр. 571) | Возможна комбинация двух противорвотных средств |
| Тошнота и рвота во время беременности | Прометазин (в редких случаях, на короткий промежуток времени; стр. 384) Дифенгидрамин (димедрол; стр. 382) | В I триместре тошнота обычно выражена незначительно и редко требует назначения специальных средств |
| Вестибулярные расстройства | | |
| ✓ укачивание (кинетоз) | Антигистаминные средства Циннаризин ¹ Прометазин (при необходимости седации; стр. 384) | Лечение назначают профилактически Антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов и бензамиды обычно малоэффективны |
| ✓ болезнь Меньера | Бетагистин Циннаризин ¹ Могут быть эффективны антигистаминные средства и фенотиазины | Антигистаминные средства снижают эффект бетагистина |
| Цитотоксическая химиотерапия | При острой тошноте и рвоте — фенотиазины, домперидон, при их неэффективности — дексаметазон 6–10 мг внутрь ± лоразепам 1–2 мг внутрь (стр. 53), при их неэффективности — антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов ± дексаметазон При отсроченной тошноте и рвоте — дексаметазон + или фенотиазины, или метоклопрамид (в высокой дозе) | Лечение начинают до проведения химиотерапии При отсроченной тошноте и рвоте антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов обычно малоэффективны. При неэффективности обычных препаратов назначают каннабиноиды Новый препарат для профилактики тошноты и рвоты — апрепитант |
| Паллиативное лечение злокачественных новообразований | Метоклопрамид (особенно при гастростазе) Галоперидол (особенно при гиперкальциемии и почечной недостаточности) Фенотиазины Дексаметазон (стр. 556) | Тошнота и рвота может быть вызвана применением опиоидов, в этом случае в первые 4–5 суток назначают противорвотные средства (длительный прием не повышает эффективность, но чаще вызывает побочные действия) |
| Мигрень | Бензамиды (метоклопрамид, домперидон) Фенотиазины | См. таблицу 5–1 на стр. 36 |

¹См. Ноотропные средства, стр. 137. По этим же показаниям применяют комбинированный препарат пирацетам + циннаризин.

Церулан (Cerulan)*Rusan*

Таблетки 10 мг

0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Производное бензамида, оказывает прокинети-ческое и противорвотное действие. Считают, что метоклопрамид повышает чувствительность тканей к ацетилхолину. Действие его не зависит от вагусной иннервации, но снимается холинолитиками.

Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т. ч. тонус нижнего пищеводного сфинктера), усиливает силу и амплитуду желудочных сокращений, особенно антрального отдела, расслабляет привратник и луковицу двенадцатиперстной кишки, таким образом, ускоряя опорожнение желудка. В меньшей степени влияет на моторику толстого кишечника и желчного пузыря.

Являясь антагонистом дофамина, подавляет центральное и периферическое действие апоморфина, увеличивает секрецию пролактина и альдостерона (с задержкой натрия), способен вызвать экстрапирамидные расстройства (см. стр. 73–74).

Показания

- Анорексия, тошнота и рвота (в т. ч. послеоперационная и связанная с химиотерапией, а также при мигрени).
- Функциональная диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, атония и гипотония желудка и двенадцатиперстной кишки (в т. ч. диабетическая), другие функциональные расстройства ЖКТ (см. стр. 443).
- Подготовка к рентгенологическому исследованию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, глаукома, феохромоцитомы (возможно развитие гипертонического криза), пролактинпродуцирующая опухоль, эпилепсия, экстрапирамидные расстройства.

Осторожно используют при паркинсонизме, нарушении функции печени и почек, сахарном диабете. Не применяют при желудочно-кишечном кровотечении, механической обструкции, перфорации и других ситуациях, при которых необходимо избегать избыточной моторики ЖКТ.

Безопасность применения во время беременности не установлена. Не назначают метоклопрамид в I триместре беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить). Возможно применение у детей (описано развитие метгемоглобинемии у новорожденных при использовании доз до 1–4 мг/кг/сутки).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: запор или диарея, *редко* — сухость во рту.

Со стороны ЦНС: депрессия, сонливость, усталость (до 10 %), головокружение (3 %), экстрапира-

мидные расстройства (судорожные подергивания лицевой мускулатуры, нарушение движения глазных яблок, высовывание языка, чаще у детей, возможно даже после однократного приема), галлюцинации.

Экстрапирамидные расстройства встречаются в 1–9 % случаев и включает острую дистонию, паркинсоноподобную симптоматику, позднюю дискинезию и акатизию. Описано развитие злокачественного нейролептического синдрома (со смертельным исходом). Для уменьшения экстрапирамидных расстройств назначают холинолитики и антигистаминные средства: **дифенгидрамин** (димедрол).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления (при внутривенном введении у пациентов с артериальной гипертензией), артериальная гипотензия, бради- или тахикардия.

Со стороны системы крови: нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, метгемоглобинемия (у новорожденных при применении высоких доз).

Со стороны обмена веществ: галакторея, аменорея, нарушение менструального цикла, гинекомастия (за счет гиперпролактинемии), отеки (за счет увеличения продукции альдостерона).

Другие: учащенное мочеиспускание, порфирия, нарушение зрения, *редко* — кожные высыпания.

Внимание! Следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с движущимися механизмами.

Взаимодействие с другими препаратами

Метоклопрамид усиливает всасывание *аспирина, парацетамола, алкоголя, леводопы, тетрациклина, ампициллина*; уменьшает всасывание *дигоксина и циметидина*.

Одновременное применение нейролептиков повышает риск развития экстрапирамидных расстройств.

Избегают употребления алкоголя во время лечения.

Дозировка и применение

При приеме внутрь эффект развивается через 1 ч, после внутримышечного введения — через 10–15 мин, после внутривенного введения — через несколько минут. Длительность действия — от 30 мин до 6 ч в зависимости от пути введения.

В качестве противорвотного ▶

Вводят 10–20 мг внутримышечно или 1–2 мг/кг внутривенно в течение 15–30 мин; при необходимости введение повторяют через 2–3 ч.

Средняя доза у детей старше 6 лет составляет по 5 мг 1–3 раза в день внутрь или парентерально, суточная доза у детей младше 6 лет — 0,5–1 мг/кг на 1–3 приема.

При желудочно-пищеводном рефлюксе ▶

Назначают внутрь по 10–15 мг 4 раза в день за 30 мин до еды и каждый вечер перед сном.

У пожилых пациентов и больных с патологией почек дозу уменьшают.

При проведении диагностических процедур ▶

За 5–10 мин до исследования взрослые принимают 10–20 мг (10 мг у молодых пациентов 15–19 лет), детям младше 3 лет назначают 1 мг, 3–9 лет — 2 мг, 9–14 лет — 5 мг.

■ Домперидон

Домперидон (Domperidone)

Многие производители Таблетки 10 мг

Мотилак (Motilak)

Верофарм Таблетки 10 мг

Мотилиум (Motilium)

Janssen-Cilag Таблетки 10 мг
Суспензия внутрь 1 мг/мл:
флакон 200 мл
Суппозитории 30 мг

Производное бензамида, блокирует периферические и центральные D₂-дофаминовые рецепторы, оказывает прокинетическое и противорвотное действие. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки и повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, таким образом, ускоряет опорожнение желудка.

Стимулирует выработку гипофизом пролактина.

Показания

- Анорексия, икота, тошнота и рвота (в т. ч. вызванная дофаминомиметиками и лучевой и химиотерапией).
- Функциональная диспепсия (см. стр. 444).
- Тошнота и рвота при посткоитальной контрацепции высокими дозами эстрогенов.

Не рекомендуют для рутинного применения при послеоперационной тошноте и рвоте и для длительного приема.

Противопоказания

Гиперчувствительность, пролактинпродуцирующая опухоль.

Осторожно используют при нарушении функции печени и почек. Не применяют при желудочно-кишечном кровотечении, механической обструкции, перфорации и других ситуациях, при которых необходимо избегать избыточной моторики ЖКТ.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (производители рекомендуют избегать назначения во время беременности). Не применяют в период лактации (кормление грудью следует прекратить) и у детей младше 1 года (таблетки — для детей младше 5 лет).

Побочные действия

Головная боль, головокружение, сухость во рту, спазм гладкой мускулатуры ЖКТ, запор, повышение уровня пролактина в крови, кожный зуд, крапивница,

редко — сонливость, дезориентация, экстрапирамидные расстройства, галакторея, гинекомастия.

Взаимодействие с другими препаратами

Антациды и антисекреторные средства снижают биодоступность домперидона (повышение pH замедляет его всасывание), М-холинолитики уменьшают прокинетическое действие в отношении желудка и кишечника.

Является специфическим антитоксом дофаминергических средств: леводопы, бромокриптина.

В отличие от метоклопрамида, не влияет на концентрацию в крови парацетамола и дигоксина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 10 мг 3 раза в день. При острой возникшей тошноте и рвоте — по 20 мг 3–4 раза в день. При почечной недостаточности дозу уменьшают. Максимальная длительность лечения — 12 недель.

Детям назначают только при проведении лучевой и химиотерапии. Обычная доза у детей с весом тела менее 30 кг составляет по 5 мг 2 раза в день, тяжелее 30 кг — по 10 мг 2 раза в день.

Ректально ▶

Доза для взрослых составляет по 30–60 мг через каждые 4–8 ч.

Детям старше 2 лет (только при проведении лучевой и химиотерапии) назначают:

- ✓ при массе тела 10–15 кг — максимально по 15 мг 2 раза в день (суппозиторий можно разделить);
- ✓ 15,5–25 кг — максимально по 30 мг 2 раза в день;
- ✓ 25,5–35 кг — максимально по 30 мг 3 раза в день;
- ✓ 35,5–45 кг — максимально по 30 мг 4 раза в день.

Фенотиазины

Противорвотное действие фенотиазинов обусловлено их антагонизмом к D₂-дофаминовым, а также H₁-гистаминовым и М-холинергическим рецепторам. Практически все препараты группы фенотиазинов, перечисленные в разделе «Антипсихотические средства», обладают в той или иной степени противорвотной активностью; производным фенотиазина с выраженным противорвотным действием, эффективным также при укачивании, является прометазин (см. стр. 384). Фенотиазины эффективны при рвоте, вызванной злокачественными новообразованиями, лучевой и химиотерапией, а также применением опиоидов, анестетиков и некоторых других лекарственных средств.

Дозировка фенотиазинов, часто применяющихся в качестве противорвотных средств, представлена в таблице 11–2. К производным фенотиазина с сильным избирательным противорвотным эффектом, который

Таблица 11–2. Дозировка некоторых фенотиазинов, применяемых в качестве противорвотных средств

| Препарат | Дозировка и применение |
|----------------------------------|--|
| Левомепромазин (тизерцин) | <i>Внутрь</i> : до 25 мг/сутки на 2–4 приема |
| Перфеназин (этаперазин) | <i>Внутрь</i> : 8–16 мг/сутки на несколько приемов; максимально 24 мг/сутки <i>Внутримышечно</i> : 5 или 10 мг однократно |
| Промазин (пропазин) | <i>Внутрь и внутримышечно</i> : по 25–50 мг через каждые 4–6 ч |
| Прометазин (дипразин, пипольфен) | <i>Внутримышечно и внутривенно</i> : взрослым по 12,5–25 мг не чаще, чем через 4 ч. У детей младше 12 лет применяют дозу, не превышающую половину взрослой дозы <i>Внутрь/ректально</i> : взрослым по 12,5–25 мг каждые 4–6 ч, детям старше 2 лет — по 0,25–0,5 мг/кг каждые 4–6 ч <i>При укачивании</i> : по 25 мг 2 раза в день (начинают прием за 30–60 мин до путешествия) |
| Трифлуоперазин (трифтазин) | <i>Внутрь</i> : 2–4 мг/сутки на несколько приемов, максимально 6 мг/сутки. Детям 3–5 лет — до 1 мг/сутки, 6–12 лет — до 4 мг/сутки <i>Внутрь</i> : по 10–25 мг каждые 4–6 ч |
| Хлорпромазин (аминазин) | <i>Ректально</i> : по 50–100 мг каждые 6–8 ч <i>Внутримышечно</i> : по 25–50 мг каждые 3–4 ч, после прекращения рвоты переходят на прием внутрь <i>Внутривенно (во время операции)</i> : по 2 мг через каждые 2 мин, максимально до 25 мг |

не вызывает свойственных нейролептикам побочных действий, относят **тиэтилперазин**.

■ Тиэтилперазин

Торекан (Torecan)

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| <i>KPKA</i> | Таблетки 6,5 мг |
| | 0,65 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
| | Суппозитории 6,5 мг |

Пиперазиновое производное фенотиазина, блокирует H_1 -гистаминовые, адренергические и холинергические рецепторы, действует непосредственно на хеморецепторы триггерной зоны и на рвотный центр. Устраняет головокружение через воздействие на ретикулярную формацию.

Не оказывает нейролептического, антигистаминного и каталептического действия.

Показания

- Тошнота и рвота различной этиологии (в т. ч. послеоперационная и при проведении противоопухолевой терапии).
- Головокружение центрального и вестибулярного генеза.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени и почек, закрытоугольная глаукома, артериальная гипотензия, выраженное угнетение ЦНС (до комы), заболевания сердца и сосудов, аденома предстательной железы, паркинсонизм.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание на время лечения следует прекратить) и у детей младше 15 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, судороги, экстрапирамидные расстройства.

Со стороны ЖКТ: ксеростомия, сухость во рту, холестатический гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ортостатическая гипотензия, периферические отеки.

Другие: фотосенсибилизация, пигментация сетчатки, агранулоцитоз, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие веществ, угнетающих ЦНС, β -блокаторов, гипотензивных средств и атропина; извращает эффект адреналина.

Дозировка и применение

Назначают внутрь, внутримышечно или ректально по 10 мг до 3 раз в день. Курс лечения составляет 2–4 недели.

Бутирофеноны

Галоперидол (см. стр. 76) широко применяют при неконтролируемой рвоте, а также упорной тошноте и икоте, связанными с проведением противоопухолевой терапии. В качестве противорвотного назначают внутрь 1,5–2 мг.

Дроперидол обычно применяют в анестезиологической практике (см. стр. 152). С целью купирования тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций вводят парентерально (внутримышечно или внутривенно) 2,5–5 мг, в послеоперационном периоде — по 2,5–5 мг через каждые 6 ч. Дроперидол снижает противорвотный эффект *пропофола* (*дипривана*).

Антигистаминные средства

Эффективность антигистаминных средств связана не только с их антагонизмом к H_1 -гистаминорецепторам, но и с антихолинергической активностью. В качестве

противорвотных средств применяют **дименгидринат**, **меклозин**, **моксастин**, а также **дифенгидрамин** (димедрол; см. стр. 382) и **гидроксизин** (стр. 55).

Антигистаминные средства особенно эффективны при кинетозах (укачивании). Их применяют также при рвоте беременных (кроме **дименгидрината** и **моксастина**) и болезни Меньера.

Внимание! Антигистаминные средства потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС, и холинолитические эффекты *ингибиторов МАО*.

■ Дименгидринат

Сизель (Siel) *

Pliva Таблетки 50 мг

Драмина (Dramina)

Jadran Таблетки 50 мг

* Ранее препарат фирмы *Pliva* назывался **Авиамарин**.

Содержит в равных количествах дифенгидрамин (димедрол) и хлоротеофиллин, обладает большей противорвотной активностью, чем дифенгидрамин. Комбинированный препарат для лечения мигрени см. таблицу 5–2 на стр. 40.

Показания

Кинетозы (укачивание), болезнь Меньера.

Не применяют для профилактики и лечения тошноты и рвоты, связанной с противоопухолевой терапией.

Противопоказания

Гиперчувствительность, эпилепсия.

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (глаукома, задержка мочеиспускания, хронические обструктивные заболевания легких и астма из-за опасности высушивания бронхиального секрета, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки).

Не назначают детям младше 2 лет.

В I триместре беременности противопоказан, во II–III триместрах и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: усталость, слабость, сонливость, нарушение концентрации внимания, *редко* — беспокойство, депрессия, головокружение, головная боль, бессонница (особенно у детей), нарушение аккомодации.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, сухость во рту.

Другие: аллергические реакции, *редко* — снижение АД, сердечные аритмии.

Взаимодействие с другими препаратами

Ослабляет действие кортикостероидов и антикоагулянтов.

Осторожно комбинируют с обезболивающими, психотропными и препаратами висмута из-за риска ухудшения зрения.

Не назначают одновременно с нейролептиками, сердечными гликозидами и алкоголем.

Дименгидринат может маскировать ототоксичность *аминогликозидов* и *цисплатина*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики кинетоза принимают за 30 минут до предполагаемой поездки:

- взрослые и подростки старше 14 лет — 50–100 мг
- дети в возрасте 7–14 лет — 50 мг
- дети 2–6 лет — 25 мг.

При вестибулярных расстройствах доза для взрослых и подростков старше 14 лет составляет по 50–100 мг 2–3 раза в день (не более 400 мг/сут), у детей 6–14 лет — по 25–50 мг 3 раза в день (не более 150 мг/сут).

■ Меклозин

Бонин (Bonine)

Pfizer Таблетки 25 мг

Антигистаминное средство с незначительной холинолитической активностью.

Показания

- Кинетозы (укачивание), болезнь Меньера.
- Аллергические реакции немедленного типа.

Описано применение для профилактики тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют в период лактации (грудное кормление следует прекратить) и у детей младше 12 лет. Безопасность применения во время беременности не установлена (оказывает тератогенное действие в опытах на мышах, но у людей о подобном эффекте не сообщалось). В США меклозин считают препаратом выбора при рвоте беременных.

Побочные действия

Расстройство зрения (*редко*), сонливость, утомляемость, у *детей* — повышенная возбудимость, сухость во рту, рвота.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 25–100 мг/сутки на несколько приемов. Прием за 1 ч до путешествия способен предотвратить вестибулярные расстройства.

При проведении противоопухолевой терапии назначают меклозин в дозе 50 мг за 2–12 ч до терапии.

■ Моксастин

Кинедрил (Kinedryl)
Slovakofarma

Таблетки:
Моксастин теоклас, 25 мг
Кофеин, 30 мг

Антигистаминное средство с седативной и холинолитической активностью.

Показания

Кинетоз (укачивание), болезнь Меньера.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 2 лет.

Побочные действия

Сухость во рту, диспепсия, заторможенность, сонливость, слабость, артериальная гипертензия, тахикардия, нарушение аккомодации, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 1 таблетку за 1 ч до путешествия и $\frac{1}{2}$ –1 таблетку — через 2–3 ч полета или поездки.

Для купирования тошноты и рвоты назначают 2 таблетки, затем $\frac{1}{2}$ –1 таблетку до получения клинического эффекта. Детям 2–6 лет назначают $\frac{1}{4}$ таблетки, 6–15 лет — $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таблетки.

При головокружении доза может составлять 8 таблеток в сутки на несколько приемов.

Антагонисты серотониновых рецепторов

Антагонисты 5-НТ₃-серотониновых рецепторов обладают специфическим противорвотным эффектом и практически не оказывают действия на другие серотониновые, α - и β -адренергические, D₂-дофаминовые, Н₁-гистаминовые, бензодиазепиновые, пикротоксиновые и опиатные рецепторы. 5-НТ₃-серотониновые рецепторы локализируются на периферии в нервных окончаниях блуждающего нерва, а также в хеморецепторах триггерной зоны. При проведении химиотерапии энтерохромаффинные клетки слизистой тонкого кишечника выделяют серотонин, который возбуждает 5-НТ₃-рецепторы.

Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов оказывают незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему и ЭКГ и практически не влияют на моторику верхних отделов ЖКТ.

Показания

- Профилактика тошноты и рвоты, вызванной проведением противоопухолевой терапии.
- Профилактика и лечение тошноты и рвоты в послеоперационном периоде.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности применяют по строгим показаниям. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Головная боль, запор, диарея, боли в животе, асметрия; *редко* — артериальная гипертензия, сердечная аритмия, лихорадка, аллергические реакции.

Гранисетрон — возможно повышение активности в крови печеночных трансаминаз.

Ондансетрон — существует риск поражения печени при одновременном применении с гепатотоксичными препаратами.

■ Гранисетрон

Китрил (Kytril)

Roche Таблетки 1 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 и 3 мл

Дозировка и применение

Для профилактики тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии ▶

Вводят взрослым внутривенно болюсно или капельно 3 мг за 1 ч до начала противоопухолевой терапии или назначают внутрь по 1 мг 2 раза в день (1-й прием — за 1 ч до начала терапии). При необходимости прием или введение повторяют (с интервалом не менее 10 мин). Максимальная суточная доза — 9 мг. Применение **дексаметазона** внутривенно в дозе до 20 мг повышает эффективность противорвотной терапии.

Детям старше 2 лет вводят внутривенно 40 мкг/кг (не более 3 мг) до начала противоопухолевой терапии, подросткам старше 12 лет назначают также внутрь по 1 мг 2 раза в день (1-й прием — за 1 ч до начала терапии). При необходимости введение или прием дозы повторяют однократно в течение 24 ч.

Для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты ▶

Доза для взрослых составляет 1 мг внутрь или внутривенно. Для профилактики ее применяют за 1 ч до введения в анестезию. У детей по данному показанию не применяют.

■ Палонсетрон

Алокси (Aloxi)

Maelor Р-р для инъекций 50 мкг/мл ампула 5 мл

Дозировка и применение

Для профилактики тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии ▶

Вводят внутривенно струйно (в течение 30 секунд) взрослым старше 18 лет в дозе 250 мкг (5 мл раствора) за 30 минут до начала противоопухолевого лечения.

■ Ондансетрон

Веро-ондансетрон (Vero-ondansetron)

Верофарм Таблетки 4 и 8 мг
0,2 % р-р для инъекций: ампула 2 и 4 мл

Зофран (Zofran)

Glaxo Таблетки 4 и 8 мг
Сироп 4 мг/5 мл: флакон 50 мл
0,2 % р-р для инъекций: ампула
2 мл и флакон 20 мл
Суппозитории 16 мг

Латран (Latan)

Фармзащита Таблетки 4 мг
0,2 % р-р для инъекций: ампула 2 и 4 мл

Ондансетрон (Ondansetron)

Многие производители 0,2 % р-р для инъекций: флакон
Суппозитории 4 и 8 мг

Сетронон (Setronon)

Pliva Таблетки 4 и 8 мг
0,2 % р-р для инъекций амп. 2 и 4 мл

Эмесет (Emeset)

Cipla Таблетки 4 и 8 мг
0,2 % р-р для инъекций амп. 2 и 4 мл

Эметрон (Emetron)

Gedeon Richter Таблетки 4 и 8 мг
0,2 % р-р для инъекций амп. 2 и 4 мл

Дозировка и применение

Для профилактики тошноты и рвоты при проведении химиотерапии ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают внутрь или внутривенно 8 мг за 0,5–2 ч до начала химиотерапии, затем принимают внутрь в этой же дозе через 8–12 ч. Можно назначить препарат ректально в дозе 16 мг за 1–2 ч до начала химиотерапии. Для профилактики отсроченной тошноты и рвоты продолжают применение по 8 мг внутрь через каждые 12 ч или 16 мг ректально 1 раз в день в течение 1–2 суток (не более 5).

При высокоэметогенной химиотерапии вводят внутривенно (медленно в течение не менее 15 мин в разведении 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) 32 мг однократно за 30 мин до начала курса или по 0,15 мг/кг трижды (за 30 мин до проведения химиотерапии, затем через 4 и 8 ч). Эффективность ондансетрона можно усилить одновременным назначением **дексаметазона** в дозе 20 мг внутривенно (вводят за 2 ч до начала химиотерапии).

Детям 4–12 лет вводят внутривенно однократно 5 мг/м², затем принимают 4 мг внутрь через 12 ч, или назначают по 4 мг внутрь трижды (за 30 мин до начала курса, затем через 4 и 8 ч). Для профилактики отсроченной тошноты и рвоты продолжают применение по 4 мг через каждые 8 ч в течение 1–2 суток или по 4 мг через каждые 12 ч в течение 5 суток.

При проведении лучевой терапии ▶

Назначают только взрослым, доза составляет 8 мг внутрь за 1–2 ч до начала процедуры, при

облучении всего тела — ежедневно, при частичном облучении области живота — через каждые 8 ч в течение всего курса.

Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты ▶

Взрослым назначают 16 мг внутрь за 1 ч до анестезии или 4 мг внутривенно непосредственно перед введением в анестезию, детям старше 2 лет — 0,1 мг/кг (не более 4 мг) внутривенно за 30 мин до введения в анестезию.

Для лечения развившейся рвоты в послеоперационном периоде ▶

Взрослым вводят 4 мг внутримышечно или внутривенно, детям старше 2 лет — 0,1 мг/кг (не более 4 мг) внутривенно медленно.

■ Трописетрон

Навобан (Navoban)

Novartis Капсулы 5 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Тропиндол (Tropindol)

Многие производители Капсулы 5 мг
0,1 % р-р для инъекций: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Для профилактики тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии ▶

Взрослым в первый день (до начала терапии) вводят внутривенно медленно капельно или струйно 5 мг, затем назначают внутрь по 5 мг 1 раз в день (утром до завтрака) в течение 5 суток.

Детям старше 2 лет назначают в суточной дозе 0,2 мг/кг (максимально — 5 мг), в первый день вводят внутривенно, затем 5 дней — внутрь.

Для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты ▶

Доза составляет 2 мг внутривенно медленно или струйно, для профилактики вводят ее незадолго до анестезии.

Антагонисты рецепторов нейрокинина 1

■ Апрепитант

Эменд (Ement)

Merck Капсулы 80 и 125 мг

Антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокинина 1.

Показания

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии (в комбинации с **дексаметазоном** и **антагонистами серотониновых рецепторов**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная печеночная недостаточность.

Не применяют одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (*пимозидом, терфенадином, астемизолом, цизапридом*).

Не применяют во время беременности, грудное вскармливание при приеме препарата следует прекратить.

Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Икота, диспепсия, диарея или запор, анорексия, астения, головная боль, головокружение, *редко* — сухость во рту, колит, стоматит, боли в животе, гастроэзофагальный рефлюкс, брадикардия, кашель, дезориентации, эйфория, беспокойство, нарушения сна, гипергликемия, полиурия, дизурия, гематурия, анемия, миалгия, зуд, сыпь, фотосенсибилизация, гипонатриемия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 125 мг за 1 ч до проведения химиотерапии, затем по 80 мг 1 раз в сутки в течение последующих 2 дней.

Другие противорвотные средства

Каннабиноиды

Каннабиноиды (алкалоиды, содержащиеся в *Cannabis sativa* — конопле посевной) оказывают противорвотное действие и нашли применение при неэффективности других средств, особенно при проведении противоопухолевой терапии.

|| **Внимание!** Каннабиноиды способны вызвать психическую и физическую зависимость.

■ Дронабинол

Маринол (Marinol)

Roxane, Sanofi-Winthrop Капсулы 2,5, 5 и 10 мг

Активный каннабиноид с комплексным влиянием на ЦНС, включая центральную симпатомиметическую активность. Точный механизм противорвотного действия неизвестен.

Показания

- Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией.
- Анорексия и снижение веса у больных СПИДом (назначают для стимуляции аппетита).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к марихуане), беременность, лактация.

Осторожно применяют у пациентов с заболеваниями сердца из-за опасности нестабильности артериального давления и развития тахикардии; психическими нарушениями, такими как мания, депрессия или шизофрения, или с указанием в анамнезе на злоупотребление наркотиками. Опыт применения у детей, больных СПИДом, недостаточен.

Побочные действия

Головокружение, эйфория, галлюцинации, параноидальные реакции, сонливость, расстройство мышления, конъюнктивит, артериальная гипотензия; боли в животе, диарея, прилив крови к лицу.

Токсичность

Расстройство памяти, деперсонализация, колебания настроения, задержка мочи, расстройство двигательной координации, летаргия, невнятная речь, постуральная гипотензия, панические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

В клинических испытаниях не выявлено, но теоретически возможно на основе существующих данных о каннабиноидах потенцирование гипертензивного действия и тахикардии при одновременном применении с *симпатомиметиками, холинолитиками, трициклическими антидепрессантами*; усиление сонливости при комбинации с *антигистаминными препаратами* и веществами, угнетающими ЦНС (*барбитуратами, бензодиазепинами, алкоголем*).

Снижает клиренс *жаропонижающих препаратов и барбитуратов*.

Дозировка и применение

В качестве противорвотного ▶

Назначают внутрь 5 мг/м² за 1–3 ч до химиотерапии, затем повторяют прием разовой дозы каждые 2–4 ч (всего — 4–6 доз/сутки). При отсутствии эффекта от приема 5 мг/м² разовую дозу постепенно повышают на 2,5 мг/м² до максимальной 15 мг/м² (однако при применении этой дозы выше риск развития психомиметических симптомов). Дополнительный прием противорвотного препарата из группы **фенотиазин** позволяет повысить эффективность без усиления токсичности.

Для стимуляции аппетита ▶

Назначают по 2,5 мг 2 раза в день, обычно перед обедом и ужином. У пациентов, у которых отмечено развитие побочных действий, дозу снижают до 2,5 мг/сутки на 1 прием (на ночь). При хорошей переносимости дозу повышают до 2,5 мг утром и 5 мг на ночь, затем до 5 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 20 мг.

■ Набилон

Набилон (Nabilon)

Cambridge Капсулы 1 мг

Показания

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, не поддающиеся лечению традиционными средствами (назначают под тщательным наблюдением у госпитализированных пациентов).

Противопоказания

Беременность, лактация, выраженная печеночная недостаточность.

Осторожно используют при наличии психических расстройств в анамнезе, артериальной гипертензии, заболеваниях сердца, а также у пожилых.

Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Сонливость, головокружение, эйфория, сухость во рту, нарушение зрения, расстройство концентрации, диплопия, артериальная гипотензия, тошнота и рвота, *редко* — оглушение, дезориентация, галлюцинации, психотическое расстройство, депрессия, тремор, тахикардия, снижение аппетита, боли в животе.

Дозировка и применение

В качестве противорвотного ▶

Начальная доза — по 1 мг 2 раза в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 6 мг. Первую дозу принимают на ночь накануне начала противоопухолевой терапии, вторую дозу — за 1–3 ч до начала терапии.

Гистаминоподобные средства

■ Бетагистин

Бетавер (Betaver)

Верофарм Таблетки 8 и 16 мг

Бетасерк (Betaserk)

Solvay Таблетки 8 и 16 мг

Бетастин (Betastinum)

Pharmacare Таблетки 8 и 16 мг

Вестибо (Vestibo)

Actavis Таблетки 8 и 16 мг

Действие обусловлено слабой агонистической активностью к H_1 -рецепторам и сильным антагонизмом к H_3 -гистаминовым рецепторам. Подавляет активность вестибулярных ядер ЦНС, улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров внутреннего уха, таким образом, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке. Уменьшает выраженность шума в ушах, способствует улучшению слуха в случае его снижения. Кроме того, повышает кровоток в базиллярных артериях.

Действие начинается в первые сутки, стойкий клинический эффект развивается через несколько месяцев лечения.

Показания

Болезнь Меньера.

Применяют также при других вестибулярных расстройствах (в т. ч. кинетозах), тошноте и рвоте после нейрохирургических операций, при вертебробазилярной недостаточности, посттравматической и атеросклеротической энцефалопатии, острой нейросенсорной тугоухости.

Противопоказания

Гиперчувствительность, феохромоцитомы.

Осторожно назначают при бронхиальной астме, язвенной болезни, во время беременности и в период лактации.

Не рекомендуют назначать детям.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, головная боль, сыпь, зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

Антигистаминные средства снижают эффективность бетагистина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При болезни Меньера начальная доза составляет по 16 мг 3 раза в день (принимают после еды), через 1 неделю переходят на поддерживающее лечение по 8 мг 3 раза в день. Если симптомы заболевания сохраняются во время приема бетагистина, препарат применяют в высокой дозе в течение 2–4 недель. При отсутствии признаков заболевания в течение 3 месяцев препарат отменяют; при возобновлении приступов препарат назначают повторно.

Для профилактики укачивания принимают 8–16 мг за 1 ч до путешествия.

Средства для вызывания рвоты

■ Апоморфин

Полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Оказывает центральное действие на пусковую зону хеморецепторов; в определенной степени его действие связано с агонизмом к дофаминовым рецепторам. Обладает некоторыми свойствами морфина (слабой анальгезирующей активностью, угнетает дыхательный и рвотный центры, поэтому если первая доза апоморфина неэффективна, последующее введение нецелесообразно).

Показания

Быстрое вызывание рвоты, лечение алкогольной зависимости и абстинентного синдрома.

Описано применение при эректильной дисфункции.

Противопоказания

Тяжелые заболевания сердца, атеросклероз, открытые формы туберкулеза легких и другие заболевания с риском легочного кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, химический ожог желудка, органические заболевания ЦНС, престарелый возраст.

Не применяют у детей младше 2 лет.

Побочные действия

Коллапс, зрительные галлюцинации (особенно при хроническом алкоголизме), аллергические реакции.

Внимание! Следует следить за возможностью развития аспирационного синдрома.

Дозировка и применение

Нейролептики снижают действие апоморфина.

Для быстрого рвотного эффекта вводят парентерально взрослым 0,2–0,5 мл 1 % раствора, детям старше 2 лет — 0,1–0,3 мл. Действие наступает через несколько минут.

При хроническом алкоголизме и абстинентном синдроме для выработки условного отрицательного рефлекса вводят парентерально по 0,2–1 мл 1 % раствора в сочетании с алкоголем 1–2 раза в день в течение 2 недель; для лечения абстиненции или алкогольной зависимости вне абстиненции назначают внутрь в капсулах в максимальной дозе, не вызывающей тошноты, через каждые 2 ч (с ночным перерывом) в течение 5–7 дней.

Глава 12

Антипаркинсонические средства

Паркинсонизм — прогрессирующее неврологическое заболевание, характеризующееся развитием тремора, мышечной ригидности, брадикинезии и нарушения равновесия. В патогенезе болезни, описанной Джеймсом Паркинсоном в 1817 году, важную роль играет нарушение нейромедиаторных процессов в экстрапирамидной системе головного мозга, при этом отмечено повышение центральной холинергической активности и снижение функциональной роли дофамина в мозге. Лечение носит паллиативный характер: даже эффективные средства не замедляют прогрессирования заболевания. Целью лечения считают снижение проявлений симптомов болезни и семейно-бытовую и профессиональную реабилитацию.

Применяемые в настоящее время антипаркинсонические средства делят на две группы:

- Дофаминергические средства.
- Антимускариновые средства (центральные холинолитики).

Препаратом принципиально нового действия считают **паркон**.

Единой тактики применения антипаркинсонических средств при *болезни Паркинсона* не существует. Один из вариантов назначения препаратов представлен в таблице 12–1. Учитывая, что у пожилых назначение специфических антипаркинсонических средств может способствовать развитию оглушения, лечение начинают с невысоких доз. До 20 % пациентов не поддаются лечению антипаркинсоническими средствами.

При *симптоматическом паркинсонизме* (лекарственным, после перенесенного энцефалита, при атеросклерозе) препаратами выбора считают **антимускариновые средства**. При постэнцефалитическом и атеросклеротическом паркинсонизме может быть эффективен **толперизон** (мидокалм) (см. стр. 145). Есть сообщения об эффективности при лекарственном паркинсонизме **паркона**.

При *синдроме Жилия де ла Туретта* назначают **галоперидол**, **пимозид**, **хлорпромазин** (см. стр. 76, 79, 81), а также **клонидин** (клофелин; стр. 292); при *хорее Гентингтона* — **галоперидол**, **тиоридазин**, **флуфеназин**, **хлорпромазин**.

При *поздней дискинезии* и других экстрапирамидных расстройствах, вызванных применением нейролептиков, эффективен **тиаприд** (см. стр. 82).

При *эссенциальном треморе* назначают **пропранолол** (см. стр. 267) по 40 мг 2–3 раза в сутки или **примидон** (см. стр. 100).

Дофаминергические средства

Повышения дофаминергической активности в ЦНС достигают несколькими путями:

- восполнением содержания нейронального дофамина при помощи естественного предшественника дофамина — **леводопы** (применение самого дофамина неэффективно, так как он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер);
- высвобождением дофамина из депо и подавлением его обратного захвата (**амантадин**, **мемантин**);
- применением агонистов дофаминовых рецепторов — алкалоидов спорыньи (**бромокриптин**, **перголида**, а также **α-дигидроэргокриптин**, см. стр. 40), **пирибедила** или селективных агонистов D₂-рецепторов (**прамипексола**, **ропинирола**);
- пролонгацией действия дофамина путем избирательного подавления его метаболизма моноаминоксидазой (**селегилин**, **разагилин**) или катехол-О-метилтрансферазой (**толкапон**, **энтакапон**).

Внимание! Дофаминергические средства снижают внимание и скорость реакций.

Применение антидофаминовых средств (типичных нейролептиков, метоклопрамида) снижает эффективность дофаминергических средств.

Леводопа

Левовращающий изомер диоксифенилаланина — предшественник дофамина, который, проникая в ЦНС, преобразуется в дофамин. Большая часть препарата превращается в дофамин в периферических тканях путем декарбоксилирования, поэтому для повышения эффективности и предотвращения развития периферических эффектов дофамина леводопу комбинируют с ингибиторами дофа-декарбоксилазы (карбидопой, бенсеразидом), которые не проникают в ЦНС.

Дегенерация дофаминовых окончаний по мере прогрессирования заболевания извращает ответ на заместительную терапию леводопой. Продолжительное применение леводопы вызывает ослабление эффекта и дискинезию. Поэтому есть мнение о необходимости воздержаться от терапии препаратами леводопы или, по меньшей мере, ограничить ее дозу на ранней стадии заболевания.

Внимание! Препараты леводопы отменяют постепенно. Резкая отмена леводопы может вызвать развитие «злокачественного нейролептического синдрома» (см. стр. 73–74).

Показания

Паркинсонизм (не назначают при экстрапирамидных симптомах, вызванных применением лекарственных средств).

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсация функции сердечно-сосудистой и эндокринной систем, печени и почек, психотические расстройства, закрытоугольная глаукома.

Не комбинируют с *неселективными ингибиторами МАО* (интервал должен составлять не менее 2 недель); допустимо назначать одновременно с селективными ингибиторами МАО *селегилином* и *мок-лобемидом*.

Не применяют во время беременности и в период лактации, женщины детородного возраста должны соблюдать надежную контрацепцию (при наступлении беременности ее необходимо прервать).

Леводопа + карбидопа — меланомы в анамнезе или сомнительные недиагностированные кожные заболевания; не назначают детям младше 12 лет.

Леводопа + бенсеразид — не назначают пациентам моложе 25 лет.

Таблица 12–1. Тактика применения противопаркинсонических средств (Д. Р. Штульман, О. С. Левин, 2008)

| Функциональный дефект отсутствует или минимален | Легкий или умеренный функциональный дефект | Выраженный функциональный дефект |
|--|---|--|
| Нейропротективные средства Лечебная физкультура Социально-психологическая реабилитация | 1. До 70 лет: Ингибитор МАО В* и/или Агонист дофаминовых рецепторов* и/или Амантадин* и/или АХС* 2. После 70 лет: Леводопа ± Агонист дофаминовых рецепторов ± Ингибитор МАО В* ± Амантадин* | Леводопа ± Агонист дофаминовых рецепторов* ± Ингибитор КОМТ* ± Ингибитор МАО В* ± Амантадин* ± АХС* Стереотаксические операции* |

* В отсутствие выраженных когнитивных нарушений.

АХС — антихолинэстеразные (антимускариновые) средства.

Побочные действия

Анорексия, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса, кожные реакции, *редко* – сердечная аритмия, артериальная гипотензия, гемолитическая анемия, лейкопения и тромбоцитопения, жажда, тревога, бессонница, галлюцинации, бредовые расстройства, депрессия, повышение в крови активности печеночных ферментов.

На поздней стадии лечения возможно развитие непроизвольных движений (типа хорей).

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы MAO и препараты, проявляющие подобную активность (*фуразолидон*) способны усилить токсичность препаратов леводопы с развитием артериальной гипертензии и дискинезии (избегают одновременного применения). Возможно сочетание леводопы с селективным ингибитором MAO типа А моклобемидом *или* типа В селегилином (но не одновременное применение леводопы, моклобемида и селегилина, так как это соответствует приему неселективных ингибиторов MAO).

Следующие препараты снижают эффект препаратов леводопы (в меньшей степени это взаимодействие характерно для комбинированных препаратов):

- ✓ витамин B₆ (избегают одновременного назначения);
- ✓ клонидин (*клофелин*);
- ✓ папаверин (избегают одновременного применения);
- ✓ соли железа внутрь (образуют хелатные соединения, следует разобщить время приема этих препаратов);
- ✓ такрин (необходимо увеличение дозы);
- ✓ трициклические антидепрессанты (описано также развитие гипертонических кризов);
- ✓ фенитоин (избегают одновременного применения);
- ✓ фенотиазины (кроме того, фенотиазины противопоказаны при паркинсонизме).

Метоклопрамид повышает биодоступность препаратов леводопы (при этом метоклопрамид ухудшает течение паркинсонизма).

Леводопа потенцирует действие *симпатомиметиков*.

■ Леводопа + карбидопа (ко-карелдопа)

| | | Леводопа | Карбидопа |
|---|----------|----------|-----------|
| Дуэллин (Duellin) <i>Egis</i> | Таблетки | 100 мг | 10 мг |
| | | 100 мг | 25 мг |
| | | 250 мг | 25 мг |
| Карбидопа и Леводопа-Тева (Carbidopa and Levodopa-Teva) <i>Teva</i> | Таблетки | 100 мг | 10 мг |
| | | 100 мг | 25 мг |
| | | 250 мг | 25 мг |
| | | 250 мг | 25 мг |

| | | Леводопа | Карбидопа |
|---|----------|--------------|-----------|
| Наком (Nakom) <i>Lek</i> | Таблетки | 250 мг | 25 мг |
| | | | |
| Синдопа (Syndopa) <i>Sun</i> | Таблетки | 100 мг | 10 мг |
| | | 250 мг | 25 мг |
| Синемет (Sinemet) <i>Merck</i> | Таблетки | 100 мг | 10 мг |
| | | 250 мг | 25 мг |
| | Таблетки | 200 мг | 50 мг |
| | | SR | |
| Стриатон (Striaton) <i>Abbott</i> | Таблетки | 200 мг | 25 мг |
| | | | |
| Тидомет (Tidomet) <i>Torrent</i> | Таблетки | 100 мг | 10 мг |
| | | LS | |
| | Таблетки | 100 мг | 25 мг |
| | Таблетки | 250 мг | 25 мг |
| | | форте | |

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Принимают, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости во время или после еды. Начинают с приема 1 таблетки (100/10 или 100/25) 2–3 раза в день с постепенным увеличением дозы, но не более 8 таблеток 100/25 или 10–12 таблеток 100/10 в сутки.

При необходимости приема высоких доз назначают по 1 таблетке 250/25 2 раза в день с последующим увеличением дозы на 1/2 таблетки ежедневно, но не более 8 таблеток в день.

При появлении непроизвольных движений (первым признаком передозировки может стать блефароспазм) дозу уменьшают.

■ Леводопа + бенсеразид (ко-бенелдопа)

| | | Леводопа | Бенсеразид |
|--|------------------|------------|------------|
| Мадопар (Madopar) <i>Roche</i> | Капсулы | 100 мг | 25 мг |
| | Капсулы | 200 мг | 50 мг |
| | Таблетки | 200 мг | 50 мг |
| | Таблетки | 100 мг | 25 мг |
| | диспергированные | | |
| Капсулы | 100 мг | 25 мг | |
| | | HBS | |

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают во время еды. Начальная доза составляет 50 мг леводопы + 12,5 мг бенсеразида 3–4 раза в день. Суточную дозу увеличивают на 1 разовую дозу еженедельно до достижения оптимальной (как правило, 400–600 мг леводопы + 100–200 мг бенсеразида на 3 приема). Для достижения оптимального эффекта может потребоваться 4–6 недель. При необходимости, дальнейшее повышение дозы производят с интервалом 1 месяц.

Диспергируемая (быстрорастворимая) таблетка предназначена для больных с нарушением глотания или нуждающихся в более быстром начале действия (например, с акинезией в ранние утренние часы и во 2-й половине дня, пациентам с феноменом «замедленного включения» или «конца дозы»). Таблетку растворяют в 25–50 мл воды и принимают за 30 мин до или через 1 ч после еды.

Капсула *HBS* (гидродинамически сбалансированная система, ГСС) обеспечивает замедленное высвобождение леводопы независимо от приема пищи. Ее назначают пациентам, у которых отмечены значительные колебания действия леводопы («дискинезия пика дозы», феномен «конца дозы»). Переход на *Мадопар HBS* производят, начиная с утренней дозы. Рекомендуют сохранять суточную дозу и режим приема обычного препарата, затем через 2–3 дня дозу постепенно повышают на 50 %. Так как *Мадопар HBS* действует медленнее обычного препарата, состояние больных поначалу может ухудшиться (возможна комбинация с обычными или быстрорастворимыми препаратами леводопы, особенно утром, когда разовая доза может быть выше, чем последующие). Дозу *Мадопара HBS* подбирают индивидуально с интервалом не менее 2–3 суток. При развитии побочных действий целесообразно не снижать разовую дозу, а увеличить интервал между приемами. Если *Мадопар HBS* недостаточно эффективен в суточной дозе леводопы 1500 мг, рекомендуют вернуться к терапии обычными препаратами.

Стимуляторы дофаминергической передачи в ЦНС

■ Амантадин

| | |
|--|--|
| Мидантан (Midantan) <i>Борисовский ФХЗ</i> | Таблетки 100 мг |
| ПК-Мерц (PK-Merz) <i>Merz</i> | Таблетки 100 мг Р-р для инфузии 200 мг: флакон 500 мл |

Трициклический симметричный адамантанамин, стимулирует выход дофамина из нейронального депо и повышает чувствительность рецепторов к дофамину. Кроме того, блокирует глутаматные NMDA-рецепторы и снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных нейронов на неостриатум. Препятствуя нейротоксическим эффектам глутамата, оказывает нейропротективное действие (есть сообщения о возможности продления жизни у больных паркинсонизмом).

Кроме того, препятствует проникновению вируса гриппа типа А в клетку.

Показания

- Паркинсонизм (в т. ч. после перенесенного энцефалита и при атеросклерозе; обычно в составе

комбинированной терапии), способен уменьшать дискинезию, вызванную приемом леводопы. Не назначают при экстрапирамидных расстройствах, вызванных применением лекарственных средств (за исключением акатизии; см. стр. 74). Парентерально при паркинсонизме применяют для интенсивной терапии опасных для жизни осложнений (например, при акинетических кризах).

- *Парентерально*: потеря сознания при ЧМТ, замедленное пробуждение после анестезии.
- *Внутрь*: остаточные явления и боли после стереотаксических операций.

Применение с целью химиопрофилактики гриппа см. стр. 716.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые и хронические заболевания почек и печени.

Осторожно назначают при психических расстройствах, эпилепсии, а также при тиреотоксикозе, ортостатической гипотензии, застойной сердечной недостаточности, аллергическом дерматите.

Во время лечения нельзя употреблять алкоголь.

Не применяют в I триместре беременности (в дальнейшем назначают по строгим показаниям). Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: нервозность, психические расстройства со зрительными галлюцинациями, двигательное и психическое возбуждение, головокружение, расстройство сна, снижение остроты зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, аритмии, тахикардия.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, сухость во рту.

Другие: задержка мочи (у больных с аденомой предстательной железы), лейкопения, сыпь, периферические отеки.

Взаимодействие с другими препаратами

Амантадин усиливает эффекты стимуляторов ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после еды по 100 мг/сутки. При необходимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 200 мг/сутки на 2 приема. Пожилым обычно достаточна суточная доза 100 мг. Высшая суточная доза составляет 600 мг. Есть рекомендации назначать амантадин всем больным паркинсонизмом, но в случае отсутствия эффекта в течение 2 недель его отменяют и назначают только при развитии дискинезии вследствие терапии препаратами леводопы.

Детям назначают 4,4–8,8 мг/кг (не более 150 мг) 1 раз в день.

Препарат отменяют постепенно во избежание обострения заболевания.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно 200 мг в течение 3 ч.

■ Мемантин**Акатинол-мемантин (Akatinol-memantin)**

Merz Таблетки 10 мг
1 % р-р внутрь: флакон 50 и 100 мл

Производное амантадина, обладает сходными с ним фармакологическими свойствами, однако имеет большее сродство к глутаматным рецепторам в области гиппокампа и в большей степени влияет на течение деменции. Улучшает ослабленную память, повышает способность к концентрации, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии, уменьшает спастическое состояние скелетных мышц, вызванное поражением спинного мозга.

Показания

- Паркинсонизм.
- Болезнь Альцгеймера.
- Спастическое состояние скелетной мускулатуры вследствие ЧМТ, инсульта, рассеянного склероза.

Противопоказания

Тяжелое нарушение функции ЦНС, печени, гиперчувствительность.

Осторожно назначают при тиреотоксикозе и эпилепсии.

Не применяют во время беременности, кормление грудью следует прекратить.

Побочные действия

Головокружение, повышенная возбудимость, повышение внутричерепного давления, тошнота.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Начальная доза для взрослых составляет 5 мг/сутки. Дозу повышают еженедельно на 5 мг/сутки. Поддерживающая доза составляет обычно 10–20 мг/сутки. При необходимости дозу увеличивают до 30–60 мг/сутки, при этом целесообразно неравномерное распределение суточной дозы и прием большей ее части во второй половине дня.

У детей доза составляет 0,5 мг/кг/сут или 1 капля раствора внутрь/кг/сут.

■ Бромокриптин**Абергин (Aberginum)**

ВИЛАР Таблетки 4 мг

Бромокриптин (Bromocriptin)

Многие производители Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Бромэргон (Bromergon)

Lek Таблетки 2,5 и 10 мг

Парлодел (Parlodel)

Novartis Таблетки 2,5 мг

Серокриптин (Serocriptin)

Serono Таблетки 2,5 мг

Синтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина, стимулирует дофаминовые D₁-рецепторы в головном мозге, снижая, таким образом, выраженность симптомов паркинсонизма.

Кроме того, ингибирует выработку пролактина, подавляет физиологическую лактацию, способствует нормализации менструального цикла, а также снижает содержание соматостатина в крови.

Показания

- Паркинсонизм (в т. ч. после перенесенного энцефалита). Не назначают при экстрапирамидных симптомах, вызванных применением лекарственных средств.
- Злокачественный нейролептический синдром.

Применение в эндокринологии для лечения гиперпролактинемии (в т. ч. вследствие приема психотропных и антигипертензивных средств), акромегалии и болезни Иценко-Кушинга и с целью подавления послеродовой лактации см. стр. 554.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, свежий инфаркт миокарда, выраженная сердечная аритмия, психические заболевания.

Осторожно назначают пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обострением язвенной болезни, психотическими расстройствами в анамнезе.

Во время лечения нельзя употреблять алкоголь.

Не применяют во время беременности (особенно в I триместре); при наступлении беременности бромокриптин следует отменить как можно раньше (если нет медицинских показаний для продолжения лечения). Допустимо назначать в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, сонливость, психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, сердечная аритмия, редко — синдром Рейно.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, запор, диарея, нарушение функции печени.

Другие: побеление пальцев рук и ног, набухание слизистых оболочек.

Взаимодействие с другими препаратами

Бромокриптин несовместим с *ингибиторами МАО и алкоголем*.

Симпатомиметики повышают выраженность побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эритромицин и джозамицин могут повысить концентрацию бромокриптина в крови.

Дозировка и применение

При паркинсонизме ▶

При неэффективности препаратов леводопы назначают внутрь во время еды в начальной дозе 1,25 мг на ночь, через 1 неделю назначают 2,5 мг на ночь, на 3-й неделе — по 2,5 мг 2 раза в день, на 4-й неделе — по 2,5 мг 3 раза в сутки. При необходимости дозу повышают через каждые 3–14 дней на 2,5 мг/сутки до 40 мг/сутки (есть сообщения о возможности повышения дозы до 100 мг/сутки). В редких случаях превышение дозы 20 мг/сутки может вызвать ухудшение течения паркинсонизма.

В комбинации с препаратами **леводопы** средняя суточная доза составляет 15–30 мг, при этом дозу леводопы можно снизить.

■ Перголид

Пермакс (Permax)

Lilly

Таблетки 0,05, 0,25 и 1 мг

Алкалоид спорыньи, сильный агонист D₁ и D₂-дофаминовых рецепторов, в 10–1000 раз сильнее бромокриптина. Подавляет основные симптомы паркинсонизма, а также снижает пролактинемия и угнетает секрецию гормона роста.

Показания

- Паркинсонизм (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами **леводопы**).
- Гиперпролактинемия.
- Акромегалия.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при порфирии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, наличии заторможенности и галлюцинаций в анамнезе, а также при дискинезии (возможно ухудшение состояния).

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: дискинезия, галлюцинации, сонливость, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, перикардит, обморок, нарушение сердечного ритма.

Со стороны дыхательной системы: ринит, одышка, плеврит, плевральный фиброз.

Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, запор, диспепсия, боли в животе.

Другие: сыпь, лихорадка, злокачественный нейрореплетический синдром.

Более 1/4 пациентов прекращают лечение перголидом из-за развития побочных эффектов.

Дозировка и применение

При паркинсонизме ▶

При проведении монотерапии начальная доза составляет 0,05 мг 1 раз в сутки на ночь в первые 2 дня, затем дозу постепенно повышают на 0,1–0,25 мг/сутки через каждые 3 дня до достижения дозы 1,5 мг/сутки к 28-му дню приема. С 30-го дня лечения дозу повышают на 0,25 мг 2 раза в неделю. Обычная поддерживающая доза составляет 2–2,5 мг/сутки на 3 приема.

При комбинации с препаратами **леводопы** начальная доза составляет 0,05 мг 1 раз в сутки на ночь в первые 2 дня, затем дозу постепенно повышают на 0,1–0,15 мг/сутки через каждые 3 дня в течение последующих 12 суток. Обычно средняя доза составляет 3 мг/сутки на 3 приема. Доза одновременно принимаемого препарата леводопа/карбидопа составляет 650 мг/сутки.

Максимальная суточная доза — 5 мг.

■ Пирибедил

Проноран (Pronoran)

Servier

Таблетки 50 мг

Стимулирует дофаминергическую передачу в ЦНС и является периферическим вазодилататором.

Показания

- Болезнь Паркинсона (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами).
- Симптоматическое средство при старческой деменции.
- Перемежающая хромота, ишемические явления в офтальмологии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острый инфаркт миокарда.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Тошнота, рвота (при применении высоких доз), метеоризм, беспокойство, возбуждение, *редко* — ортостатическая гипотензия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При болезни Паркинсона в качестве монотерапии назначают 150–250 мг/сутки на 3–5 приемов, при применении в составе комбинированной терапии — 100–150 мг/сутки на 2–3 приема.

По другим показаниям принимают по 50 мг 1–2 раза в день после еды.

■ Прамипексол

Мирапекс (Mirapex)

Boehringer

Таблетки 0,125, 0,25, 1 и 1,5 мг

Неэрготаминовый агонист D₂-дофаминовых рецепторов, в т. ч. в полосатом теле. Обладает также высоким сродством к D₃-рецепторам, но клиническое значение этого факта неизвестно.

Показания

Паркинсонизм (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами **леводопы**).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно применяют при нарушении функции почек, выраженных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, психических расстройствах.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. На время лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия.

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, бессонница, галлюцинации (риск повышается с возрастом), спутанность сознания, амнезия, дистония, акатизия, дискинезия (чаще у женщин), экстрапирамидный синдром.

Другие: астения, запор, сухость во рту, тошнота, редко — нарушение мочеиспускания, расстройства аккомодации, периферические отеки, миастения. Есть сообщения о развитии рабдомиолиза во время лечения прамипексолом.

Контроль

Наблюдение окулиста.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении прамипексола и препаратов **леводопы** концентрация в крови леводопы повышается, прамипексола — снижается.

Циметидин повышает концентрацию прамипексола в крови.

Вещества, которые выводятся путем почечной секреции (**циметидин**, **ранитидин**, **дилтиазем**, **триамтерен**, **верапамил**, **хинидин** и **хинин**), замедляют выведение прамипексола.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начинают прием с субтерапевтических доз. Дозу постепенно повышают в соответствии с переносимостью. Интервал между повышением должен составлять не менее 5–7 дней (см. таблицу 12–2). Отменять препарат следует также постепенно в течение не менее недели. При резкой отмене препарата возможно развитие «злокачественного нейролептического синдрома» (см. стр. 73–74); имеются также сообщения о безопасности резкой отмены препарата.

Таблица 12–2. Режим дозирования прамипексола

| Неделя | Дозировка и применение | Суточная доза, мг |
|--------|------------------------|-------------------|
| 1 | 0,125 мг 3 раза в день | 0,375 |
| 2 | 0,25 мг 3 раза в день | 0,750 |
| 3 | 0,5 мг 3 раза в день | 1,500 |
| 4 | 0,75 мг 3 раза в день | 2,250 |
| 5 | 1 мг 3 раза в день | 3,000 |
| 6 | 1,25 мг 3 раза в день | 3,750 |
| 7 | 1,5 мг 3 раза в день | 4,500 |

При почечной недостаточности дозу следует уменьшить (см. таблицу 12–3).

Таблица 12–3. Дозирование прамипексола при нарушении функции почек

| Клиренс креатинина, мл/мин | Начальная доза, мг | Максимальная доза, мг |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| более 60 | 0,125 мг 3 раза в день | 1,5 мг 3 раза в день |
| 35–59 | 0,125 мг 2 раза в день | 1,5 мг 2 раза в день |
| 15–34 | 0,125 мг 1 раз в день | 1,5 мг 1 раз в день |
| менее 15 или проведение гемодиализа | Клинический опыт недостаточен | |

При одновременном использовании дозу **леводопы** следует уменьшить на $\frac{1}{4}$.

■ Ропинирол

Реквип (Requip)

Glaxo

Таблетки 0,25, 0,5, 1, 2 и 5 мг

Неэрготаминовый агонист D₂-дофаминовых рецепторов. *In vitro* продемонстрировал сродство к опиатным рецепторам и незначительное сродство ко многим другим рецепторам.

Показания

Паркинсонизм (в виде монотерапии на ранних стадиях заболевания или в комбинации с препаратами **леводопы**).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, выраженных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, значительных психических расстройствах.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обморок, брадикардия.

Со стороны ЦНС: слабость, дискинезия, галлюцинации, астения.

Другие: тошнота, рвота, запор, боли в животе, отеки голеней. В опытах на мышах показано негативное влияние ропинирола на репродуктивную функцию самок и самцов, однако у человека подобного феномена не отмечено.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении ропинирола и препаратов *леводопы* концентрация в крови *леводопы* повышается, ропинирола — снижается.

Эстрогены и *ципрофлоксацин* повышают концентрацию ропинирола в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 0,75 мг/сутки на 3 приема, повышают ее еженедельно на 0,75 мг/сутки до 3 мг/сутки (см. таблицу 12–4). В дальнейшем повышают еженедельно на 1,5 мг/сутки до достижения дозы 9 мг/сутки; в дальнейшем при необходимости повышают дозу на 3 мг/сутки. Обычная поддерживающая доза — 3–9 мг/сутки, максимальная суточная — 24 мг.

Препарат отменяют постепенно в течение недели.

При применении одновременно с препаратами *леводопы* дозу последней снижают на $\frac{1}{5}$.

Таблица 12–4. Режим дозирования ропинирола

| Неделя | Дозировка и применение | Суточная доза, мг |
|--------|------------------------|-------------------|
| 1 | 0,25 мг 3 раза в день | 0,75 |
| 2 | 0,5 мг 3 раза в день | 1,50 |
| 3 | 0,75 мг 3 раза в день | 2,25 |
| 4 | 1 мг 3 раза в день | 3,00 |

Селективные ингибиторы MAO

■ Селегилин

Когнитив (Cognitiv)

Ebewe Таблетки 5 и 10 мг

Сеган (Segan)

Polfa Таблетки 5 мг

Селегос (Selegos)

Medochemie Таблетки 5 мг

Сепатрем (Sepatrem)

Lechiva Таблетки 5 и 10 мг

Юмекс (Jumex)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 5 мг

Необратимо ингибирует MAO, причем преимущественно связывает моноаминоксидазу (MAO) типа B, которая содержится в черном веществе и полосатом теле головного мозга и окисляет катехоламины (до-

фамин, норадреналин, адреналин, серотонин). Таким образом, повышает концентрацию в ЦНС дофамина и устраняет его дефицит в экстрапирамидной системе. Кроме того, считают, что селегилин оказывает нейропротективное действие и способствует замедлению прогрессирования заболевания (однако данные противоречивы).

В дозе более 30 мг/сутки теряет селективность в отношении MAO типа B и может вызвать тирамин-зависимые гипертензивные реакции.

Метаболитами селегилина являются амфетамин и метамфетамин.

Показания

- Паркинсонизм (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами *леводопы*). Не назначают при экстрапирамидных симптомах, вызванных применением лекарственных средств.
- Комплексная терапия болезни Альцгеймера и эндогенных депрессий.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, лактация (кормление грудью при приеме препарата следует прекратить).

Осторожно назначают при обострении язвенной болезни, артериальной гипертензии, стенокардии и сердечной аритмии, а также при наличии психотических расстройств.

Данных по применению препарата у детей недостаточно.

Побочные действия (в порядке убывания частоты возникновения)

Тошнота (ее можно уменьшить принимая препарат во время еды), галлюцинации (чаще у пожилых пациентов), заторможенность, депрессия, нарушение равновесия, бессонница, ортостатическая гипотензия, усиление акинетических инволюционных расстройств. ажитация, сердечные аритмии, брадикардия, хорея, мания, гипертензия, стенокардия (впервые возникшая или обострение), обморок. Большая часть побочных эффектов связана с потенцированием побочных действий *леводопы*.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают сочетания селегилина и *флуоксетина*: необходимо, чтобы прошло не менее 5 недель после отмены *флуоксетина* и назначения ингибиторов MAO и не менее 14 дней после отмены ингибиторов MAO и назначения *флуоксетина*.

При одновременном применении селегилина и *леводопы* риск развития артериальной гипертензии снижен по сравнению с сочетанием *леводопы* с неселективными ингибиторами MAO, так как часть *леводопы*, которая превращается в дофамин, метаболизируется неблокированной MAO типа A, содержащейся в периферических тканях, например, в легких.

Дозировка и применение

При паркинсонизме ▶

Принимают внутрь 5–10 мг/сутки (1–2 таблетки утром или 1 таблетку на ночь). Через несколько недель дозу можно увеличить в два раза. Дозу одновременно принимаемого препарата **леводопы** через 2–3 дня после назначения селегилина следует уменьшить на 10–50 %. Доза более 40 мг/сутки не повышает эффективности, но вызывает большее число побочных действий.

Для снижения риска развития оглушенности и ажитации у пожилых начальную дозу снижают до 2,5 мг.

При старческом слабоумии и болезни Альцгеймера ▶

Назначают 5 мг/сутки (по 1 таблетке утром), при необходимости дозу можно увеличить вдвое (не следует превышать дозу селегилина 10 мг/сутки из-за риска развития побочных эффектов, связанных с неселективным ингибированием MAO).

■ Разагилин

Азилект (Azilect)

Teva Таблетки 1 мг

Селективный необратимый ингибитор MAO типа В, оказывает нейропротективное действие. В отличие от селегилина, не имеет активных метаболитов.

Показания

Паркинсонизм (в виде монотерапии или в комбинации с препаратами **леводопы**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, лактация. Избегают резкого прекращения приема.

Побочные действия

Сухость во рту, диспепсия, запор, анорексия, снижение массы тела, головная боль, депрессия, расстройство сна, головокружение, галлюцинации, гриппоподобные симптомы, конъюнктивит, артралгия, лейкопения, *очень редко* — инфаркт миокарда и цереброваскулярные осложнения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в дозе 1 мг 1 раз в сутки.

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы

■ Толкапон

Тасмар (Tasmar)

Roche Таблетки 100 и 200 мг

Избирательно и обратимо блокирует катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ) и тормозит биотрансфор-

мацию одновременно назначаемой леводопы, стабилизируя ее содержание в плазме и увеличивая терапевтический эффект, а также уменьшая вероятность развития побочных эффектов.

Внимание! После начала широкого клинического применения толкапона отмечено 3 случая смертельных исходов от поражения печени, хотя точная связь с приемом препарата не установлена.

Показания

Дополнительное средство к препаратам **леводопы** при болезни Паркинсона.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушении функции печени и выраженной почечной недостаточности.

Опыта применения препарата во время беременности нет (применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода), кормление грудью следует прекратить.

Нельзя одновременно назначать толкапон и неселективные ингибиторы MAO (сочетание толкапона с **селегилином** допустимо).

Побочные действия

Самой частой причиной отмены препарата становится развитие диареи. Среди других побочных эффектов, частота которых превышает 1 %, отмечают суставные боли, тревогу, частое болезненное мочеиспускание, расстройство зрения, развитие пневмонии, парезы, летаргию, астению, периферические отеки, нарушение вкуса, неустойчивую походку, снижение массы тела.

Контроль

Активность печеночных ферментов в крови каждые 2 недели в первый год приема и каждые 4 недели — в последующем.

Взаимодействие с другими препаратами

Рекомендуют избегать одновременного применения толкапона и *непрямых антикоагулянтов* (теоретически может вступить во взаимодействие).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 100–200 мг 3 раза в день (в дополнение к препаратам **леводопы**). Максимальная рекомендуемая доза — 600 мг/сутки. Может потребоваться уменьшение дозы одновременно принимаемой леводопы. При отмене препарата обязательно увеличение дозы препаратов леводопы.

У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью менять дозу нет необходимости. При нарушении функции печени не следует превышать рекомендуемую дозу 600 мг/сутки.

■ Энтакапон

Комтан (Comtan)

Orion Таблетки 200 мг

Ингибитор КОМТ, замедляет биотрансформацию одновременно применяемой леводопы.

Показания

Дополнительное средство к препаратам **леводопы** при болезни Паркинсона.

Противопоказания

Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, феохромоцитома, злокачественный нейролептический синдром в анамнезе, нетравматический рабдомиолиз.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея, сухость во рту, дискинезия, головокружение, *редко* — гепатит. Препарат окрашивает мочу в красно-коричневый цвет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 200 мг с каждой дозой препарата **леводопы**, максимально 2 г/сутки.

При добавлении энтакапона к препаратам **леводопы** дозу последней снижают на 10–30 %.

■ Энтакапон + леводопа + карбидопа

Сталево (Stalevo)

Orion Таблетки:
Энтакапон, 200 мг
Леводопа/карбидопа, 50 + 12,5 мг
Таблетки:
Энтакапон, 200 мг
Леводопа/карбидопа, 100 + 25 мг
Таблетки:
Энтакапон, 200 мг
Леводопа/карбидопа, 150 + 37,5 мг

Антимускариновые средства

Антимускариновые средства блокируют эффекты ацетилхолина в ЦНС и, таким образом, частично нивелируют дисбаланс, обусловленный снижением дофаминергической активности: отмечено уменьшение или устранение двигательных расстройств, связанных с экстрапирамидными нарушениями, снижается тремор; в меньшей степени препараты влияют на ригидность и брадикинезию. Периферическое холинолитическое и прямое миотропное действие проявляется спазмолитическим эффектом.

Для лечения паркинсонизма применяют **тригексифенидил** и **бипериден**. Определенную антипаркинсоническую активность проявляет также **дифен-**

гидрамин (димедрол; см. стр. 382); его назначают в нетяжелых случаях, а также при расстройствах сна у пациентов с болезнью Паркинсона.

Показания

- Паркинсонизм (идиопатический, лекарственный, после перенесенного энцефалита, при атеросклерозе) в виде монотерапии или в комбинации с **леводопой**.

- Экстрапирамидные расстройства, вызванные применением нейролептиков.

Не назначают при поздней дискинезии (см. стр. 74), так как способны ухудшить симптоматику.

Противопоказания

Нежелательность холинолитических эффектов (задержка мочеиспускания, аденома предстательной железы, глаукома, фибрилляция предсердий, обструктивные заболевания ЖКТ).

Осторожно назначают при острых психотических расстройствах и свежем инфаркте миокарда.

Противопоказаны во время беременности. Грудное вскармливание следует прекратить.

Бипериден осторожно назначают при эпилепсии (из-за риска развития судорог).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность, бред, галлюцинации, психическая дезориентация (в основном, у пациентов с атеросклеротическим поражением ЦНС).

Эффекты, обусловленные холинолитической активностью: сухость слизистых, нарушение accommodation, повышение внутриглазного давления (требуется постоянный контроль), запор, затруднение мочеиспускания, тахикардия.

Другие: гнойный паротит (вследствие ксеростомии).

Внимание! При применении антимускариновых средств следует избегать видов деятельности, требующих повышенного внимания и реакции.

Лечение антимускариновыми средствами прекращают постепенно.

Препараты способны вызвать лекарственную зависимость.

■ Тригексифенидил

Циклодол (Cyclodol)

Многие Таблетки 2 мг
производители

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 0,5–1 мг/сутки, затем дозу постепенно повышают на 1–2 мг/сутки через каждые 3–5 дней до получения терапевтического эффекта. Обычная терапевтическая доза — 5–15 мг/сутки на 3–4 приема, максимальная суточная доза — 20 мг.

При одновременном приеме с **леводопой** рекомендуют использовать меньшие дозы (3–6 мг/сутки тригексифенидила на несколько приемов).

Взаимодействие с другими препаратами

Комбинация с препаратами, обладающими антихолинергическим действием, и *ингибиторами МАО* может усилить побочные холинолитические эффекты.

Одновременное назначение с *хлорпромазином* (*аминазином*) может уменьшить концентрацию последнего в сыворотке крови, очевидно, за счет снижения всасывания.

Резерпин уменьшает эффективность тригексифенидила.

■ Бипериден

Акинетон (Akineton)

Abbott Таблетки 2 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза при паркинсонизме у взрослых составляет по 1 мг 2 раза в день. Дозу повышают постепенно на 2 мг/сутки. Обычная поддерживающая доза — 3–12 мг/сутки на 2–4 приема, максимальная суточная доза — 16 мг.

Детям 3–15 лет назначают по 1–2 мг 1–3 раза в день.

При экстрапирамидных расстройствах, вызванных медикаментами, назначают по 2 мг 1–3 раза в день.

Парентерально ▶

При необходимости вводят взрослым 2,5–5 мг внутримышечно или внутривенно. Введение можно повторить через 30 мин, но не более 20 мг в течение 24 ч.

У детей младше 1 года разовая доза составляет 1 мг, 1–6 лет — 2 мг, 6–10 лет — 3 мг.

Взаимодействие с другими препаратами

Бипериден усиливает эффекты *холинолитиков*, *антигистаминных*, *противопаркинсонических* и *противосудорожных средств*; ослабляет — *метопроламид*.

Несовместим с *алкоголем*.

Хинидин повышает холиноблокирующее действие, *леводопа* — риск развития дискинезии.

Другие антипаркинсонические средства

■ Паркон

Паркон

Паркинфарм Назальный спрей — флакон №1 (с раствором перекиси водорода; 1 мл) и №2 (с растворителем-стабилизатором; 29 мл)

Стабилизированный низкодозированный пероксид водорода с биологически активными добавками (маннитом, бензойной кислотой, ЭДТА-Na₂). Наличие в полости носа рецепторных зон, имеющих проекцию в гипоталамо-гипофизарной системе и в базальных ганглиях, позволяет индуцировать нервный сигнал, снижающий активность МАО типа В, сохранять запас дофамина и уменьшать окислительный стресс. Повышает уровень β-эндорфинов и потенцирует эффект анальгетиков, оказывает адаптогенное действие.

Показания

- Болезнь Паркинсона в виде монотерапии (в начале заболевания) или в комбинации с другими препаратами. Эффективен при сопутствующей паркинсонизму депрессии.
- Лекарственный паркинсонизм.
- Дисциркуляторная энцефалопатия и последствия перенесенной ЧМТ с экстрапирамидными расстройствами.

Неэффективен при акинето-ригидной форме паркинсонизма и у пациентов старше 75 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Головная боль, раздражение слизистой носа.

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют комбинировать паркон с ингибиторами МАО типа В (*селегилином*).

Возможно усиление действия *алкоголя*, а также *анальгетиков* и *антидепрессантов* (может быть необходимо снижение их дозы).

Дозировка и применение

Назально ▶

Для приготовления назального спрея следует вставить флакон с раствором № 1 во флакон № 2 и выдавить раствор № 1 во флакон № 2, после чего на флакон № 2 накрутить пробку-помпу, один-два раза перевернуть флакон с готовым раствором (не взбалтывая) и произвести несколько нажатий до получения распыляемой струи. Приготовленный раствор годен в течение 1 месяца.

Доза составляет по 2 впрыскивания в каждый носовой ход с интервалом 15–30 с 3 раза в день независимо от приема пищи и состояния носоглотки.

Продолжительность лечения — от 4–5 недель до 2–3 месяцев (при наличии эффекта), затем делают перерыв 2–3 недели.

Глава 13

Средства для лечения болезни Альцгеймера

Нормальные возрастные изменения познавательных способностей не должны приводить к существенным затруднениям в повседневной деятельности. Быстрое нарушение познавательных способностей в пожилом возрасте — признак заболевания головного мозга. В настоящее время для обозначения состояний, характеризующихся грубым расстройством памяти и других интеллектуальных функций, широко используют термин «деменция» (слабоумие). Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (до 1/2 от всего числа больных деменцией).

Болезнь Альцгеймера характеризуется прогрессирующим снижением памяти на фоне нарушения активности холинергических процессов в ЦНС при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. На более поздней стадии развития заболевания могут возникать эпилептические припадки и экстрапиримидные нарушения. Симптоматическое лечение направлено на повышение холинергической медиации в ЦНС, для чего назначают ингибиторы холинэстеразы или агонисты холинергических средств (в основном, М-холинорецепторов). Важное терапевтическое значение имеет отказ от приема алкоголя.

В числе других средств могут быть эффективны ноотропы — **ницерголин**, **холина альфосцерат** и **церебролизин**, комбинированный препарат **пирacetam + циннаризин**, цереброселективный антагонист кальция **нимодипин** (см. стр. 137), а также селективный ингибитор МАО-В **селегилин** (в дозе 5–10 мг/сутки; см. стр. 122) и **мемантин** (20–30 мг/сутки в течение 4–6 недель; стр. 119).

Для коррекции поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера используют антидепрессанты — **селективные ингибиторы обратного захвата серотонина** (см. стр. 63), транквилизаторы (**клоназепам**, **алпразолам**, **лоразепам**; стр. 53–54, 97) и нейролептики с минимальным антихолинергическим действием (**галоперидол**; стр. 76).

Холинергические средства

В качестве холинергических средств используют селективные ингибиторы холинэстеразы головного мозга. Ведутся разработки в направлении создания препаратов — агонистов холинорецепторов (в основном, М) и предшественников ацетилхолина.

Селективные ингибиторы холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин, такрин; а также **ноотропные холинергические средства**, стр. 135) замедляют разрушение ацетилхолина, увеличи-

вая его содержание в головном мозге и гиппокампе. Таким образом, они способны оказать положительное влияние при недостатке познавательных процессов, опосредуемых холинергическими воздействиями: восстанавливают дневную активность больных, облегчают уход за ними, повышают навыки самообслуживания. Кроме того, есть данные, что ингибирование холинэстеразы может замедлить амилоидогенез — одно из патологических звеньев болезни Альцгеймера.

Лечение начинают с небольших доз для снижения выраженности побочных действий, в первую очередь, холинолитических. Во время лечения следует обеспечить наблюдение за пациентом медицинским персоналом. Результаты лечения оценивают через 2–4 месяца; лечение продолжают в том случае, если отмечено улучшение познавательных функций и навыков самообслуживания. В дальнейшем результаты лечения оценивают через каждые 6 месяцев; лечение длительностью более 12 месяцев проводят только при получении отчетливого клинического эффекта. При ухудшении состояния в течение 4–6 недель после прекращения лечения лечение следует возобновить.

Показания

Болезнь Альцгеймера или подозрение на нее.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лактация.

Галантамин — выраженная почечная недостаточность, нарушение метаболизма галактозы.

Осторожно применяют при тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы (возможно усугубление брадикардии), обострении язвенной болезни, обструкции мочевыводящих путей, склонности к бронхоспазму, а также при нарушении функции печени.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: утомляемость, астения, головокружение, головная боль, возбуждение, бессонница, дезориентация, депрессия, сонливость, обострение паркинсонизма. Судороги могут быть как следствием токсичности, так и проявлением болезни Альцгеймера.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, потеря аппетита, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипо- или гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, тахи- или брадикардия, остановка сердца.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения, эозинофилия.

Другие: возрастает частота возникновения случайных травм и инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей.

Донепезил — описано развитие гепатита.

Такрин вызывает повышение активности в крови трансаминаз и дозозависимое поражение печени, а также синдром отмены (при резкой отмене препарата или уменьшении суточной дозы более чем на 80 мг возможно ухудшение познавательных функций).

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует комбинировать селективные ингибиторы холинэстеразы с другими *холиномиметическими средствами*. Возможно уменьшение эффектов *холинолитиков*.

Возможно усиление действия миорелаксантов типа *сукцинилхолина*.

На время лечения следует отказаться от приема алкоголя.

При приеме **такрина** избегают одновременного применения *флувоксамина* (рекомендуют использовать флуоксетин), осторожно назначают *циметидин* (рекомендуют назначать другой H₂-блокатор или начинать лечения с меньших доз такрина). При одновременном приеме такрина и *ибупрофена* описано развитие делирия.

■ Галантамин

Реминил (Reminyl)

| | |
|----------------------|---|
| <i>Janssen-Cilag</i> | Таблетки 4, 8 и 12 мг Р-р для приема внутрь 4 мг/мл флакон 100 мл |
|----------------------|---|

Парентеральную форму галантамина для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы и коррекции мышечного тонуса см. на стр. 148.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 4 мг 2 раза в день в течение 4 недель, затем дозу повышают до 8 мг 2 раза в день в течение еще 4 недель. Поддерживающая доза — по 8–12 мг 2 раза в сутки.

■ Донепезил

Арицепт (Aricept)

| | |
|---------------------|--------------------|
| <i>Eisai/Pfizer</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
|---------------------|--------------------|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 5 мг 1 раз в день на ночь. При необходимости через 1 месяц дозу повышают до максимальной 10 мг/сутки.

■ Ривастигмин

Экселон (Exelon)

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| <i>Novartis</i> | Капсулы 0,5, 1, 1,5, 3, 4,5 и 6 мг |
|-----------------|------------------------------------|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 1,5 мг 2 раза в день; при чрезмерной чувствительности к холинергическим эффектам можно начать лечение с 1 мг 2 раза в день. При хорошей переносимости можно увеличить дозу до 4,5 мг 2 раза в день и 6 мг 2 раза в день (максимальная суточная доза). Интервал между каждым повышением дозы составляет 2 недели.

Эффект развивается не ранее чем через 12 недель лечения и продолжается до 6 месяцев.

При поражении почек или печени коррекции дозы не требуется.

■ Такрин

Когнекс (Cognex)

| | |
|--------------------|----------------------------|
| <i>Parke-Davis</i> | Капсулы 10, 20, 30 и 40 мг |
|--------------------|----------------------------|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 10 мг 4 раза в день. Применяют эту дозу в течение 4 недель с обязательным контролем уровня трансаминаз, затем повышают ее до 20 мг 4 раза в день. При удовлетворительной переносимости препаратов дозу продолжают титровать с 4-недельным интервалом (120 мг/сутки, 160 мг/сутки).

При повышении уровня трансаминаз более чем в два раза по сравнению с нормой рекомендуют провести коррекцию дозы:

- ✓ в 2–3 раза — продолжают проводимое лечение; проводят еженедельный контроль уровня трансаминаз;
- ✓ в 3–5 раз — уменьшают суточную дозу на 40 мг; проводят еженедельный контроль уровня трансаминаз (и еще 1 неделя после нормализации биохимических показателей);
- ✓ более 5 раз — лечение прекращают; необходимо наблюдение за пациентом.

Глава 14

Ноотропные средства и корректоры мозгового кровообращения

Термин «ноотропы» был предложен в 1972 году для определения препаратов, оказывающих прямое активирующее воздействие на обучение, память и умственную деятельность, а также повышающих устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. Механизм действия обусловлен облегчением передачи нервных импульсов в центральных нейронах и между полушариями, улучшением обмена веществ и кровоснабжения головного мозга.

В широком смысле к ноотропам относят средства, улучшающие метаболизм мозга и его кровоснабжение.

■ Пирацетам

Луцетам (Lucetam)

Egis Таблетки 400, 800 и 1200 мг
20 % р-р для инъекций: ампула 5 и 15 мл

Ноотобрил (Nootobril)

Ферейн Таблетки 200 мг
Капсулы 400 мг
20 % р-р для инъекций ампулы 5 и 15 мл

Ноотропил (Nootropil)

Многие производители Таблетки 800 и 1200 мг
Капсулы 400 мг
20 и 33 % р-р внутрь: флакон 125 мл
Р-р для инъекций 1 г/ампула 5 мл
Р-р для инфузии 12 г/флакон 60 мл

Нооцетам (Noocetam)

ICN Таблетки 200 мг
Капсулы 400 мг
20 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Пиратропил (Piratropil)

Jelfa 20 % р-р для инъекций ампулы 5 мл

Пирацетам (Pyracetam)

Многие производители Таблетки 200 мг
Капсулы 400 мг
20 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Эскотропил (Escotropil)

Эском 20 % р-р для инфузии флаконы 100 и 250 мл

Активирует ассоциативные процессы в головном мозге, нормализует соотношение АТФ и АДФ, повышает активность фосфолипазы А, стимулирует пластические и биоэнергетические процессы в нервной ткани, ускоряет межнейронные контакты и обмен нейромедиаторов.

Повышает устойчивость нейронов к гипоксии и токсическим воздействиям, улучшает микроциркуляцию и текучесть крови, улучшает память, настроение и ментальность. Оказывает умеренное противосудорожное действие.

Показания

- Психоорганические расстройства сосудистого, травматического и токсического генеза (комы, ЧМТ, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусная нейроинфекция).
- Астения, снижение внимания и ментальных функций (в т. ч. атеросклеротического и алкогольного генеза), болезнь Альцгеймера.
- В педиатрии: родовая травма, профилактика и лечение асфиксии новорожденных, задержка психического развития.
- Коррекция побочных эффектов психотропной терапии (астения, адинамия, нейролептические кризы с гиперкинезами).
- Кортикальная миоклония (в составе комплексной терапии).
- Серповидно-клеточная анемия (в составе комплексной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, агитированная депрессия и психомоторное возбуждение.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Осторожно назначают детям младше 1 года.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: редко — нервозность, возбуждение, раздражительность, беспокойство, бессонница, головокружение, головная боль, тремор, *очень редко* — слабость, сонливость.

Со стороны ЖКТ (редко): диспепсия, боли в животе.

Другие: повышение сексуальной активности.

Взаимодействие с другими препаратами

У пожилых пирацетам усиливает действие *нитратов* (требуется снижение их дозы).

Повышает эффективность *антидепрессантов*.

При одновременном приеме с *нейролептиками* возможно усиление гиперкинезов.

Усиливает центральное действие *гормонов щитовидной железы*.

Снижает порог судорожной готовности при эпилепсии, что требует коррекции дозы противосудорожных средств.

Дозировка и применение

При психоорганических расстройствах ▶

Суточная доза для взрослых составляет внутрь 800–1200 (до 2400) мг на 3 приема или внутривенно болюсно или капельно 3–4 (до 12) г. Продолжительность лечения — 6–8 недель.

Детям назначают внутрь или парентерально (внутривенно или внутримышечно) 30–50 мг/кг/сутки на несколько приемов/введений.

При остром нарушении мозгового кровообращения ▶

Начальная суточная доза составляет 12 г в течение 2 недель, поддерживающая доза — 4,8–6 г/сутки в течение 8 недель.

При синдроме Альцгеймера и других расстройств у пожилых ▶

Назначают внутрь 4,8 г/сутки в течение нескольких недель, затем продолжают прием 1,2–2,4 г/сутки.

При хроническом алкоголизме ▶

В период абстинентного синдрома доза составляет 12 г/сутки, поддерживающая доза — 2,4 г/сутки.

В педиатрии ▶

Дозы для детей представлены в таблице 14–1. При сниженной обучаемости лечение проводят целый учебный год.

При кортикальной миоклонии ▶

Назначают внутрь взрослым и подросткам старше 16 лет 7,2 г/сутки на 2–3 приема (в дополнение к проводимому лечению), затем дозу повышают на 4,8 г/сутки через каждые 3–4 дня до максимальной 24 г/сутки. Избегают резкой отмены препарата.

При серповидно-клеточной анемии ▶

Доза составляет 160 мг/кг/сутки на 4 приема.

■ Пирацетам + циннаризин

Пирацезин (Piracezine)

МИК

Капсулы:

Пирацетам, 400 мг

Циннаризин, 25 мг

Фезам (Phezam)

Balkanpharma

Капсулы:

Пирацетам, 400 мг

Циннаризин, 25 мг

Комбинированный препарат, улучшающий мозговой кровоток и метаболизм. Циннаризин оказывает седативное действие и уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата.

Является препаратом выбора у пациентов, у которых терапия пирацетамом вызывает напряженность и расстройство сна.

Показания

- Психоорганические расстройства сосудистого, травматического и токсического генеза (ЧМТ, острое нарушение мозгового кровообращения в подостром периоде, вирусная нейроинфекция).
- Астения, снижение внимания и ментальных функций (в т. ч. атеросклеротического генеза), болезнь Альцгеймера.

Таблица 14–1. Суточные дозы пирацетама у детей

| Возраст, лет | Начальная доза, мг | Обычная доза, мг | Максимальная доза, г |
|--------------|--------------------|------------------|----------------------|
| 3–7 | 400 | 800 | 1,0 |
| 7–12 | 400 | 800–1200 | 2,0 |
| 12–16 | 800 | 1200–1600 | 2,4 |

- Лабиринтопатия, кинетоз (укачивание), болезнь Меньера.
- Профилактика мигрени.
- Артериальная гипертензия с энцефалопатией.
- Коррекция побочных эффектов психотропной терапии (астения, адинамия, нейролептические кризы с гиперкинезами).
- Задержка психического развития у детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

См. Пирацетам.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 1–2 капсулы 3 раза в сутки в течение 1–3 месяцев, детям — по 1–2 капсулы 1–2 раза в сутки.

■ Пирацетам + тиотриазолин

Тиоцетам (Tiocetam)

Arterium

Таблетки:

Пирацетам, 200 мг

Тиотриазолин, 50 мг

Р-р для инъекций ампулы 5 и 10 мл – в 1 мл:

Пирацетам, 100 мг

Тиотриазолин, 25 мг

Комбинированный препарат с ноотропным и антиоксидантным действием.

Показания

1. Острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт, черепно-мозговая травма, токсическая и сосудистая комы).
2. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (гипоксическая, диабетическая и алкогольная энцефалопатия, старческая деменция).
3. Абстинентный синдром при алкогольной интоксикации.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острая почечная недостаточность, сахарный диабет.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

См. *Пирацетам*.

У пациентов пожилого возраста возможно обострение коронарной недостаточности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 2 таблетки 3 раза в день в течение 25–30 суток, курс лечения — от 2 недель до 4 месяцев.

Парентерально ▶

При ишемическом инсульте и его последствиях вводят внутривенно капельно (в разведении 100–150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) 20–30 мл 1 раз в сутки. Курс лечения составляет 2 недели.

При энцефалопатии и для устранения абстинентного синдрома при алкогольной интоксикации назначают внутримышечно 5 мл 1 раз в сутки в течение 10–15 дней.

■ Фенотропил**Фенотропил (Phenotropil)**

Отечественные препараты Таблетки 50 и 100 мг

Оказывает выраженное антиамнестическим действием, прямо активирует интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность. Кроме того, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, обладает умеренным противосудорожным и анксиолитическим действием, регулирует процессы активации и торможения ЦНС, обладает анорексигенной активностью.

Не отмечено развитие зависимости и толерантности.

Показания

- Психоорганические расстройства сосудистого, травматического и токсического генеза (комы, ЧМТ, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусная нейроинфекция).
- Астения, снижение внимания и ментальных функций (в т. ч. атеросклеротического и алкогольного генеза).
- Вялопатические состояния при шизофрении.
- Алиментарно-конституционное ожирение.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при выраженном нарушении функции почек и печени, тяжелой артериальной гипертензии, а также пациентам, ранее перенесшим приступы паники или острые психотические расстройства, особенно с психомоторным возбуждением.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Бессонница (в случае приема препарата позже 15.00), психомоторное возбуждение, гиперемия кожных покровов, ощущение тепла, повышение артериального давления.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие препаратов, стимулирующих центральную нервную систему, антидепрессантов и ноотропных средств; ослабляет снотворный эффект *этаноло* и *гексенала*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают сразу после еды. Средняя разовая доза при психоорганических расстройствах составляет 100–250 мг, обычная суточная доза — 200–300 мг, максимальная суточная доза — 750 мг. Суточную дозу до 100 мг принимают однократно в утренние часы, дозу более 100 мг делят на два приема. Не рекомендуют принимать препарат позднее 15.00. Продолжительность лечения — от 2 недель до 3 месяцев, при необходимости курс повторяют через месяц.

При астении и снижении ментальных функций назначают по 100–200 мг 1 раз в сутки в утренние часы в течение 2 недель (для спортсменов — 3 дня).

При алиментарно-конституциональном ожирении принимают по 100–200 мг 1 раз в день (в утренние часы) в течение 30–60 суток.

■ Винпоцетин**Веро-винпоцетин (Vero-vinprocetin)**

Верофарм Таблетки 5 мг

Винпоцетин (Vinprocetin)

Многие Таблетки 5 мг

производители 0,5 % раствор для инъекций: ампулы 2 мл

Кавинтон (Cavinton)

Gedeon Richter Таблетки 5 мг

Р-р для инфузии 10 мг/ампула 2 мл

Форте — таблетки 10 мг

Подавляет активность фосфодиэстеразы и активирует аденилатциклазу, что приводит к снижению содержания кальция в клетках. Расширяет сосуды мозга и усиливает мозговой кровоток, в т. ч. в ишемизированной зоне. Улучшает также текучесть крови и улучшает транспорт кислорода к тканям.

Внимание! Парентеральное введение винпоцетина сопряжено с риском развития сердечной аритмии вплоть до фибрилляции желудочков.

Показания

Острое и хроническое нарушение кровообращения мозга, сетчатки, органов слуха (в т. ч. болезнь Меньера, старческая тугоухость, головокружения вестибулярного генеза).

При геморрагическом инсульте не назначают в остром периоде.

Противопоказания

Тяжелая сердечная аритмия, стенокардия высокого функционального класса.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия, экстрасистолия, удлинение электрической систолы желудочков.

При внутривенном введении: головокружение, чувство жара, покраснение лица, тромбофлебит в месте инъекции.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение *гепарина* повышает риск развития геморрагических осложнений.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 5–10 мг 3 раза в сутки, поддерживающая — по 5 мг 3 раза в день в течение не менее 2 месяцев.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно капельно (в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида) по 10 мг 1 раз в сутки.

■ Ницерголин

Нилогрин (Nilogrin)

Polfa Таблетки 10 и 30 мг

Ницерголин (Nicergoline)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон или ампула 4 мг

Сермион (Sermion)

Pfizer Таблетки 5, 10 и 30 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 4 мг

Ноотропное средство с α -адреноблолирующим и активирующим метаболизм действием. Уменьшает сопротивление сосудов головного мозга, увеличивает артериальный кровоток и потребление кислорода и глюкозы тканями мозга.

Повышает также периферический кровоток. У пациентов с артериальной гипертензией способствует постепенному снижению артериального давления.

Показания

- Нарушение мозгового и периферического кровообращения (в т. ч. болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, диабетическая ангиопатия).
- Старческая деменция (в т. ч. болезнь Альцгеймера).
- Головокружение, вестибулярные расстройства, мигрень.
- В офтальмологии: диабетическая ретинопатия, ди-

строфия роговицы, ишемия зрительного нерва.

- Гипертонический криз (в качестве вспомогательного средства).

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

О возможности назначения детям данных нет.

Побочные действия

Диспепсия (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея), нарушение сна, артериальная гипотензия, головная боль, похолодание конечностей, зуд и гиперемия верхней половины туловища, аллергические реакции.

Во избежание ортостатической гипотензии после внутривенного введения пациент должен 10–15 мин оставаться в положении лежа.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *антигипертензивных средств*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 5–10 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 месяцев (при ишемии головного мозга дозу можно увеличить до 30 мг 3 раза в день).

При старческой деменции и болезни Альцгеймера доза составляет по 30 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно по 2–4 мг 2 раза в сутки или внутривенно капельно (в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы) 4–8 мг 1 раз в сутки.

При необходимости можно ввести ницерголин внутриартериально — 4 мг в разведении 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 2 мин.

■ Этамиван + этофиллин + гексобендин

Инстенон (Instenon)

Nycomed Таблетки или драже:
Этамиван, 50 мг
Этофиллин, 60 мг
Гексобендин, 20 мг
Таблетки **форте**:
Этамиван, 100 мг
Этофиллин, 60 мг
Гексобендин, 60 мг
Р-р для инъекций: ампула 2 мл:
Этамиван, 50 мг
Этофиллин, 100 мг
Гексобендин, 10 мг

Комбинированный препарат, улучшающий функцию и кровоснабжение мозга. **Этамиван** оказывает выраженное положительное влияние на адаптационные возможности ретикулярной формации ствола мозга; **этофиллин** активизирует метаболизм миокарда, усиливает минутный объем сердца и улучшает кровоснабжение зоны ишемии мозга (при этом не влияет на системное АД), и кроме того, стимулирует функцию среднего мозга и ствольных центров; **гексобендин** активизирует анаэробный обмен веществ в условиях ишемии и гипоксии, повышает утилизацию глюкозы и кислорода, за счет влияния продуктов анаэробного обмена веществ стабилизирует ауторегуляцию церебрального и коронарного кровотока.

Показания

- Острая церебральная ишемия и гипоксия.
- Хроническая церебральная недостаточность.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, внутримозговое кровоизлияние, судорожный синдром, повышенное внутричерепное давление.

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям.

Побочные действия

При быстром внутривенном введении возможна тахикардия, покраснение лица, головная боль, снижение артериального давления.

Дозировка и применение

При острой церебральной ишемии и гипоксии ▶

Вводят внутривенно капельно медленно 2 мл раствора в разведении 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы 1–2 раза в день в течение 3–5 суток или до клинического улучшения. При необходимости в дальнейшем переходят на прием препарата внутрь.

В менее острой ситуации вводят по 2 мл внутримышечно 1–2 раза в день в течение 7–10 суток.

При хронической церебральной недостаточности ▶

Назначают внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день или по 1 таблетке форте 3 раза в день в течение 6 недель.

■ Глицин

Глицин (Glycinum)

Биотики

Таблетки 0,1 г

Громецин (Gromecin)

Гродненский ЗМП

Таблетки 100 мг

Заменяемая аминокислота — центральный медиатор тормозного типа, оказывает антистрессорное и ноотропное действие, улучшает метаболизм мозга.

Снижает токсичность нейролептиков, антидепрессантов и антикоагулянтов.

Показания

- Невроз и неврозоподобное состояние, вегето-сосудистая дистония, стресс и эмоциональная лабильность, энцефалопатия, снижение умственной работоспособности.
- Расстройства сна.
- Ишемический инсульт.
- Хронический алкоголизм, синдром похмелья.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Под язык ▶

При эмоциональном напряжении, снижении памяти, детям при задержке умственного развития, а также подросткам при девиантном поведении назначают по 0,1 г 2–3 раза в день в течение 14–30 суток. Курсовая доза — до 9 г.

При нарушении сна принимают 0,05 г (1/2 таблетки) за 20 мин или непосредственно перед сном.

При ишемическом инсульте принимают под язык или суббуккально 1 г с одной чайной ложкой воды в течение первых 3–6 ч заболевания. Дальнейшая доза составляет 1 г/сутки в течение 1–5 дней, затем по 0,1–0,2 г 3 раза в день в течение 1 месяца.

Для купирования запоя принимают 1 таблетку, затем через 20 минут вторую, через 1 ч третью, затем по 1 таблетке 3–4 раза в сутки; общая суточная доза — 600–700 мг.

При синдроме похмелья назначают по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5–7 суток, затем по 1 таблетке утром в течение 6–15 суток. Курсовая доза — 12,8–4,2 г.

При явлениях возбуждения и сохранения влечения к алкоголю при остром алкогольном опьянении принимают 1 таблетку, затем при необходимости — еще одну через 15–20 минут.

■ Кортексин

Кортексин (Cortexinum)

Герофарм

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 мг

Лиофилизат из коры головного мозга крупного рогатого скота, регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, восстанавливает биоэлектрическую активность мозга, обладает антиоксидантной активностью, ослабляет действие нейротоксинов.

Показания

Черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения, вирусные и бактериальные нейроинфекции, энцефалопатии различного генеза, острый и хронический энцефалит и энцефаломиелит, эпилепсия, астенические состояния, расстройства памяти, детский церебральный паралич, задержка психомоторного и речевого развития у детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность.
Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение*Внутримышечно* ▶

Взрослым и детям с массой тела больше 20 кг вводят 10 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней, при необходимости проводят повторный курс через 1–6 месяцев.

Детям с массой тела менее 20 кг назначают в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки.

■ Семакс**Семакс (Semax)**

Ватрос 0,1 и 1 % р-р для интраназального применения: флакон 3 мл

Синтетический гептапептид — аналог фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ), полностью лишенный гормональной активности. Улучшает формирование памяти и обучение, адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим воздействиям.

Показания

1 % р-р: ишемический инсульт (острый период).

0,1 % р-р: интеллектуально-мнестические нарушения на фоне сосудистой патологии, состояние после черепно-мозговой травмы и нейрохирургических операций, профилактика и лечение постнаркотической астении. Применяют также для повышения адаптации в экстремальных ситуациях и профилактики утомления при монотонной работе.

В офтальмологии: атрофия зрительного нерва, неврит воспалительной, токсико-аллергической и сосудистой этиологии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые психотические расстройства, тревожные состояния, заболевания эндокринной системы.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение*Интраназально* ▶

При инсульте назначают по 2–3 капли 1 % раствора в каждый носовой ход 3–4 раза в день с интервалом 3–4 ч, в тяжелых случаях — по 3–4 капли с интервалом 2,5–3 ч. Длительность лечения — 10 суток.

0,1 % раствор применяют по 2–3 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день с интервалом 4–5 ч в течение 3–5 суток (до 14).

В офтальмологической практике вводят при помощи электрофореза, оптимальная суточная доза — 400–600 мкг.

■ Церебролизин**Церебролизин (Cerebrolysin)**

Ebewe Р-р для инъекций: ампула 1, 5 и 10 мл

Концентрат низкомолекулярных биологически активных нейропептидов, получаемых из головного мозга свиньи. Улучшает энергетический обмен головного мозга, защищает нейроны от агрессивных воздействий, обладает нейрон-специфической нейротрофической активностью (стимулирует дифференциацию нейронов, замедляет и приостанавливает дегенеративные процессы, свойственные болезни Альцгеймера), оказывает положительное влияние на познавательные процессы.

Показания

- Острая и хроническая церебральная недостаточность (острая фаза и отдаленные последствия ишемического инсульта, дисциркуляторная энцефалопатия).
- Травматические повреждения головного мозга (острый период, отдаленные последствия).
- Задержка умственного развития у детей, расстройства внимания.
- Деменция (в т. ч. болезнь Альцгеймера).
- Эндогенная депрессия, устойчивая к лечению антидепрессантами.

Противопоказания

Эпилептический статус, острая почечная недостаточность.

Побочные действия

Повышение температуры тела.

Дозировка и применение*Парентерально* ▶

При острой церебральной недостаточности (ишемическом инсульте, черепно-мозговой травме, после нейрохирургических операций) вводят внутривенно капельно 10–60 мл/сутки в разведении 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 60–90 мин в течение 10–25 суток.

Для лечения отдаленных последствий инсульта и ЧМТ назначают внутривенно по 5–10 мл/сутки в течение 20–30 дней.

В педиатрии назначают по 1–2 мл (1 мл/10 кг массы тела) внутримышечно 1 раз в день в течение 1 месяца. Курс лечения повторяют 2–3 раза в год.

При деменции и депрессии вводят внутривенно по 5–10 мл/сутки в течение 20–25 дней (при деменции) или 10–14 дней (при депрессии).

■ Цитиколин

Цераксон (Ceraxon)

Nucomed 10 % р-р для приема внутрь флак. 30 мл
Р-р для инъекций 500 или 1000 мг в ампуле 4 мл

Цитидин 5-дифосфохолин — участвует в синтезе основного мозгового фосфолипида фосфатидилхолина, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращая гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта уменьшает объем поврежденной ткани, улучшает холинэргическую передачу. При черепно-мозговой травме уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов.

Показания

- Острый период ишемического инсульта.
- Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов.
- Черепно-мозговая травма (острый и восстановительный период).
- Когнитивные нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не назначают пациентам с ваготонией.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Побочное действие

Аллергические реакции (сыпь, зуд кожи, анафилактический шок), бессонница, головная боль, головокружение, возбуждение, тремор, онемение в парализованных конечностях, тошнота, снижение аппетита, повышение активности в крови печеночных ферментов, жар.

Возможны стимуляция парасимпатической системы, кратковременная артериальная гипотензия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 200–300 мг 3 раза в день.

Детям с момента рождения назначают по 100 мг 2–3 раза в сутки.

Парентерально ▶

Внутривенно вводят медленно (в течение 5 минут) или капельно, доза при инсультах и ЧМТ в остром периоде составляет 1000–2000 мг 1 раз в сутки в течение 3–7 дней с последующим переходом на внутримышечное введение или прием внутрь. Внутривенный и пероральный пути введения предпочтительнее, чем внутримышечный.

Внутримышечно вводят 1–2 раза в день; в этом случае следует избегать повторного введения препарата в одно и то же место.

ГАМК и его производные

■ γ-Аминомасляная кислота

Аминалон (Aminolon)

Многие производители Таблетки 250 мг

Гамма-аминобутировая кислота (ГАБА) — натуральный медиатор торможения в ЦНС, кроме того, она участвует в метаболических процессах: повышает дыхательную активность и кровоснабжение тканей мозга, улучшает утилизацию глюкозы.

Показания

Сосудистые заболевания головного мозга (атеросклероз, поражения церебральных сосудов при артериальной гипертензии), дисциркуляторная энцефалопатия с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью, состояния после инсульта и травм головного мозга, алкогольная энцефалопатия и полиневрит, отставание умственного развития у детей, детский церебральный паралич, профилактика и лечение укачивания.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочное действие

Редко: нарушения сна, ощущение жара, колебания АД, диспепсия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 500–1250 мг 3 раза в день, детям — по 500–3000 мг в сутки. Курс лечения продолжается от 2–3 недель до 2–6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют.

С целью профилактики и лечения кинетоза взрослым назначают по 500 мг, детям — по 250 мг непосредственно перед путешествием. Можно принимать препарат 3 раза в день в течение 3–4 суток.

■ Никотиноил γ-аминомасляная кислота

Пикамилон (Picamilonum)

Многие производители Таблетки 20 и 50 мг
5 и 10 % р-р для инъекций ампула 2 мл

Улучшает мозговое кровообращение, благоприятно влияет на метаболизм мозговой ткани, оказывает антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие. Действует также как транквилизатор (при этом не вызывает миорелаксации, сонливости и вялости и оказывает психостимулирующий эффект), уменьшает угнетающее влияние этанола на ЦНС.

При курсовом приеме повышает физическую и умственную работоспособность, уменьшает головную боль, улучшает память, нормализует сон.

Кроме того, улучшает кровообращение в сосудах сетчатки и зрительного нерва глаза.

Показания

Острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, вегетососудистая дистония, астения, депрессия, сенильный психоз, алкоголизм (в период абстиненции), острая интоксикация алкоголем, черепно-мозговая травма, нейроинфекция, мигрень (профилактика и купирование приступов), первичная открытоугольная глаукома (при условии нормализации внутриглазного давления), расстройства мочеиспускания (у детей старше 3 лет и взрослых для улучшения адаптационной функции мочевого пузыря).

Противопоказания

Гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Побочные действия

Усиление раздражительности, возбуждение, тревожность, головокружение, головная боль, тошнота, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым при дисциркуляторной энцефалопатии назначают по 20–50 мг 2–3 раза/сут. Курс лечения — 1–2 месяца. При необходимости проводят повторный курс через 5–6 месяцев.

При астении назначают по 40–80 мг/сут в течение 1–1,5 месяцев. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена до 200–300 мг/сут.

Для лечения депрессии у пожилых назначают по 40–200 мг/сут. Кратность приема — 2–3 раза. Курс лечения — 1,5–3 месяца.

Для предупреждения приступов мигрени назначают по 50 мг 3 раза в сутки (в комбинации с психотропными препаратами и β-блокаторами), для купирования — 100 мг на 1 прием.

Для лечения первичной открытоугольной глаукомы препарат назначают по 50 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца.

Для восстановления работоспособности и при повышенных умственных и физических нагрузках назначают по 60–80 мг/сут в течение 1–1,5 месяцев. Спортсмены могут принимать препарат в той же дозе в течение 2-х недель тренировочного периода.

При абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом назначают в дозе 100–350 мг/сут в течение 6–7 дней, при более стойких нарушениях вне абстиненции назначают по 40–60 мг/сут.

При расстройствах мочеиспускания взрослым назначают по 50 мг 3 раза в день. Курс лечения — 4–6 недель. При функциональных расстройствах мочеиспускания детям в возрасте 3–10 лет назначают по 20 мг 2 раза в сутки, детям старше 10 лет — по 20 мг 3 раза в сутки. При органических расстройствах мочеиспускания на почве миелодисплазий детям 3–10 лет назначают по 20 мг 3 раза в день, 11–15 лет — по 50 мг 2 раза в сутки, старше 15 лет — по 50 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 30 дней.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно (в разведении 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида) и внутримышечно.

При хронических нарушениях мозгового кровообращения доза составляет по 100–200 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения — 15–30 дней.

При астенических состояниях можно вводить внутримышечно в суточной дозе 200–400 мг в течение 1 месяца.

Для лечения алкоголизма суточная доза составляет 600–800 мг, курс лечения — 1 месяц.

Для купирования острой неосложненной интоксикации этанолом (в составе комплексной терапии) насыщающая доза составляет 5 мг/кг, поддерживающая — 1,56 мг/кг/ч в течение 4 ч 2 раза в сутки.

Холинергические средства

■ Холина альфосцерат

Глиатилин (Gliatilin)

CSC Капсулы 400 мг
Р-р для инъекций 1 г/ампула 4 мл

Центральный холиномиметик, участвует также в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез.

Показания

- Черепно-мозговая травма с преимущественным поражением ствола мозга (в остром периоде).
- Хроническая цереброваскулярная недостаточность и ишемический инсульт (восстановительный период).
- Болезнь Альцгеймера, старческая псевдомеланхолия.
- Хорея Гентингтона.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Тошнота, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 400 мг 2–3 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно медленно (в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы) 1 г 1 раз в день по утрам в течение 15–20 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь — 800 мг утром и 400 мг вечером до 6 месяцев.

■ Пиритинол

Энцефабол (Encerphabol)

Merck

Таблетки 100 мг

Суспензия внутрь 100 мг/5 мл:

флакон 200 мл

Производное пиридоксина, улучшает патологически сниженные обменные процессы в головном мозге, повышает утилизацию глюкозы, метаболизм нуклеиновых кислот, улучшает холинергическую передачу. Кроме того, стабилизирует клеточные мембраны и предотвращает появление свободных радикалов, улучшает реологические свойства крови и кровообращение в ишемизированных тканях мозга.

Показания

Деменция и хроническое нарушение умственных способностей (в качестве симптоматического средства), посттравматическая энцефалопатия, последствия энцефалита, церебральный атеросклероз, задержка психического развития у детей.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени, заболеваниях почек в анамнезе, при острых аутоиммунных заболеваниях, а также при миастении и пемфигусе.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, редко — потеря аппетита, нарушение функции печени, нарушение сна (особенно при приеме на ночь), головная боль, головокружение, утомляемость.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Доза для взрослых составляет 600 мг/сутки, для новорожденных (с 3 дня после рождения) — 20 мг/сутки в течение месяца. С возраста 2 месяца

дозу повышают на 20 мг/сутки каждую неделю до 100 мг/сутки.

Детям 1–7 лет назначают 50–300 мг/сутки, старше 7 лет — 50–600 мг/сутки.

■ Ипидакрин (амиридин)

Аксамон (Ахамон)

ПИК-фарма

Таблетки 20 мг

Нейромидин (Neiromidinum)

Olainfarm

Таблетки 20 мг

Оказывает холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и непосредственно стимулирует проведение возбуждения в нервных волокнах и синаптическую передачу за счет блокады калиевых каналов. Улучшает нервно-мышечную передачу, передачу импульсов в периферической нервной системе, усиливает работу гладкой мускулатуры под действием агонистов (кроме калия хлорида). Кроме того, улучшает память и обучаемость, повышает работоспособность и обладает антидепрессантным действием.

Показания

Черепно-мозговая травма (в остром периоде в составе комбинированной терапии и в восстановительный период в виде монотерапии), миастения, заболевания периферической нервной системы (неврит, полиневрит, полирадикулоневрит, миастения), бульбарные парезы и параличи, атония кишечника, демиелинизирующие заболевания нервной системы (в составе комбинированной терапии).

Есть сообщения об эффективности ипидакрина при болезни Альцгеймера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, эпилепсия, экстрапиримидные расстройства, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, язвенная болезнь в стадии обострения, вестибулярные расстройства.

Осторожно применяют при язвенной болезни, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тиреотоксикозе.

Не применяют во время беременности (повышает тонус матки и может вызвать преждевременные роды) и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: гиперсаливация, спастические сокращения и усиление перистальтики кишечника, тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия.

Со стороны нервной системы: головокружение, бессонница, возбуждение, тревожность, судороги, гипертонус мускулатуры, гиперкинезы.

Другие: аллергические реакции (зуд, сыпь).

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

При ЧМТ начальная доза составляет 5–20 мг/сутки, затем дозу повышают с учетом переносимости и клинической эффективности до 20–100 мг/сутки (в среднем 40–60 мг). Лечение в этой дозе продолжают в течение 20 суток при среднетяжелой и 30 суток — при тяжелой ЧМТ.

При поражении периферической нервной системы назначают по 20 мг 3 раза в день. При миастении и миастенических синдромах и демиелинизирующих поражениях нервной системы дозу можно увеличить до 20–40 мг 4–5 раз в сутки.

Для лечения и профилактики атонии кишечника назначают по 20 мг 2–3 раза в сутки в течение 1–2 недель.

Для лечения болезни Альцгеймера и мнестических нарушений обычно назначают по 10–20 мг 2–3 раза в день, продолжительность лечения от 1 месяца до 1 года.

Максимальная суточная доза — 200 мг.

Блокаторы кальциевых каналов

■ Нимодипин

| | |
|---|---|
| Бреинал (Breinal) <i>Grunenthal</i> | Таблетки 30 мг 0,02 % р-р для инфузии: флакон 50 мл (содержит 10 мг) |
| Немотан (Nemotan) <i>Medochemie</i> | Таблетки 30 мг |
| Нимотоп (Nimotop) <i>Bayer</i> | Таблетки 30 мг 0,02 % р-р для инфузии: флакон 50 мл (содержит 10 мг) |
| Нитоп (Nitop) <i>Grand Medical</i> | Таблетки 30 мг |

Селективный блокатор кальциевых каналов с высокой тропностью к сосудам головного мозга. Нормализует мозговое кровообращение и повышает устойчивость нейронов к ишемии. При субарахноидальном кровоизлиянии более эффективен для профилактики вазоспазма (развивается обычно на 4–10-е сутки), чем для его лечения (спазм сосудов может привести к структурным изменениям со стороны головного мозга).

Показания

- Профилактика неврологических нарушений вследствие спазма сосудов головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии.
- Болезнь Альцгеймера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нестабильная стенокардия, свежий инфаркт миокарда (менее 1 месяца), артериальная гипотензия, отек головного мозга, повышенное внутричерепное давление, нарушение функции печени и почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, тахикардия, периферические отеки, покраснение лица, диспепсия, тромбоцитопения, аллергические реакции.

При внутривенном введении возможно транзиторное повышение активности трансаминаз в крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Циметидин, индометацин, фенобарбитал и симпатомиметики снижают терапевтический эффект.

Нимодипин усиливает эффективность *антигипертензивных средств*.

При одновременном применении повышается токсичность *сердечных гликозидов* (за счет гипокалиемии), *хинидина, карбамазепина, циклоспорина, теофиллина, вальпроатов, солей лития и β-блокаторов*.

Не следует комбинировать нимодипин с другими *блокаторами кальциевых каналов*.

Сок грейпфрута нарушает метаболизм нимодипина (избегают одновременного приема).

Дозировка и применение

При субарахноидальном кровоизлиянии ▶

Вводят внутривенно капельно со скоростью 1 мг/ч (у пациентов с весом тела менее 70 кг или при нестабильной гемодинамике начальная скорость введения — 0,5 мг/ч), при отсутствии артериальной гипотензии через 2 ч скорость введения увеличивают до 2 мг/ч. Длительность лечения при спонтанном кровоизлиянии (аневризме) не менее 5 суток (максимально 14 суток); при проведении хирургического лечения продолжают введение после операции еще по меньшей мере 5 дней.

При травматическом субарахноидальном кровоизлиянии проводят инфузию в течение 7 — 10 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь в дозе 60 мг через каждые 4 ч в течение еще 7 суток (общая длительность лечения должна составить 21 день).

При приеме только внутрь начинают лечение в течение первых 4 суток и продолжают его 3 недели.

При болезни Альцгеймера ▶

Назначают внутрь по 30 мг 3 раза в день.

■ Циннаризин

| | |
|--|--|
| Вертизин (Vertizin) <i>Torrent</i> | Таблетки 25 мг Таблетки форте 75 мг |
| Стугерон (Stugeron) <i>Janssen-Cilag,</i> <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 25 мг Капсулы форте 75 мг |
| Цинарин (Cinarin) <i>Agio</i> | Таблетки 25 мг |
| Циннаризин (Cinnarizin) <i>Многие производители</i> | Таблетки 25 мг |

Селективный блокатор кальциевых каналов с высокой тропностью к сосудам головного мозга. Улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение и микроциркуляцию. Кроме того, уменьшает чувствительность гладкой мускулатуры артериол к биогенным сосудосуживающим веществам, обладает умеренной антигистаминной активностью и способствует снижению чувствительности лабиринта.

Комбинированный препарат с пирацетамом см. стр. 129.

Показания

- Цереброваскулярная недостаточность, состояние после ЧМТ и острого нарушения мозгового кровообращения.
- Нарушение периферического кровообращения (в т. ч. облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия).
- Болезнь Меньера, кинетоз (укачивание).
- Мигрень.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Кормление грудью следует прекратить.

Побочные действия

Диспепсия, головная боль, сонливость, утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, повышенная потливость, волчаночноподобный синдром, аллергические реакции, *редко* — холестатическая желтуха.

У пациентов пожилого возраста возможно развитие депрессии, а также экстрапирамидных расстройств (тремора, ригидности и гипокинезии), что требует отмены препарата.

Внимание! Пациентам, чья работа связана с повышенной концентрацией внимания, следует соблюдать осторожность.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При нарушении мозгового кровообращения и вестибулярных расстройствах назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет при вестибулярных расстройствах назначают $\frac{1}{2}$ взрослой дозы.

При нарушении периферического кровообращения доза составляет по 50–75 мг 3 раза в сутки.

Для профилактики кинетоза взрослые и подростки старше 12 лет принимают 25 мг за 2 ч до поездки (при необходимости прием повторяют через 6–8 ч), дети 5–12 лет — $\frac{1}{2}$ взрослой дозы.

Для профилактики мигрени назначают по 25 мг 3 раза в день (при склонности к артериальной гипотензии снижают кратность приема до 2 раз в день).

Глава 15

Средства для лечения зависимости

Лечение любой зависимости (алкогольной, никотиновой, опиоидной) включает не только применение медикаментов, но также психологическую и социальную реабилитацию.

Лечение алкогольной, никотиновой и опиоидной зависимости смотри ниже; синдром отмены бензодиазепинов смотри на стр. 50.

Средства для лечения алкогольной зависимости

Синдром алкогольной абстиненции

Препаратами выбора для профилактики алкогольного синдрома отмены являются **бензодиазепины** (алпразолам, гидазепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, хлордiazепоксид, феназепам; см. стр. 49). Их не назначают при продолжающемся приеме алкоголя. Длительность лечения, при котором удается избежать развития делирия, обычно не превышает 7 дней. При длительном приеме бензодиазепинов возможно развитие к ним привыкания (см. стр. 53). У некоторых больных сохраняются расстройства сна в течение нескольких месяцев.

Обязательным элементом терапии считают **тиамин** (витамин В₁) в дозе 100 мг внутрь или парентерально в течение не менее 2 суток.

Карбамазепин (см. стр. 92) чаще применяют при слабо и умеренно выраженной алкогольной зависимости. Он не предназначен для лечения *delirium tremens*. К его преимуществам относят отсутствие потенцирования угнетения ЦНС и дыхания, вызываемого алкоголем, и невысокий риск развития зависимости. Начальная доза карбамазепина — 800 мг/сутки.

Возможно также применение **вальпроевой кислоты** (см. стр. 91) в дозе 1000–1200 мг/сутки в течение 4–7 суток и **клометиазола** (только для госпитализированных пациентов при исключении продолжающегося приема алкоголя; см. стр. 49).

К дополнительным средствам для лечения алкогольного синдрома отмены относят **фенотиазины** и **бутирофеноны** (см. Антипсихотические средства; стр. 71), которые снижают симптоматику, но менее эффективны в предотвращении делирия и судорог.

Кроме того, **β-блокаторы** и **клонидин** (клофелин) уменьшают выраженность вегетативных симптомов абстиненции.

■ Дисульфирам (антабус)

| | |
|---|---|
| Дисульфирам (Disulfiram) <i>Polfa</i> | Таблетки для имплантации 100 мг |
| Лидевин (Lidevine) <i>LDP</i> | Таблетки: Дисульфирам, 500 мг Никотинамид, 0,3 мг Аденин, 0,5 мг |
| Радотер (Radoter) <i>Институт органического синтеза</i> | Таблетки для имплантации 100 мг |
| Тетурам (Teturam) <i>Многие производители</i> | Таблетки 150 и 250 мг |
| Эспераль (Esperal) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки 500 мг |

Ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и задерживает ферментную биотрансформацию алкоголя на этапе уксусного альдегида, накопление которого в организме приводит к выраженной интоксикации (тошнота, рвота, недомогание, прилив крови к лицу, тахикардия, артериальная гипотензия) при сохраненном сознании. Прием небольших доз алкоголя на фоне лечения дисульфирамом (алкогольная проба, см. ниже) способствует формированию условного рефлекса неприятия алкоголя. Действие дисульфирама продолжается в течение 24 ч после отмены.

Показания

Хронический алкоголизм (лечение и профилактика рецидивов).

Применяют также при никелевой интоксикации.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые соматические заболевания: тиреотоксикоз, сахарный диабет, выраженный атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания (в т.ч. туберкулез легких с кровохарканьем, бронхиальная астма), печени, почек, системы крови, эрозивный гастрит, полиневрит, глаукома, психические заболевания (особенно с риском суицида), судорожная готовность.

Осторожно применяют у пациентов старше 60 лет, а также при язвенной болезни.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Металлический привкус во рту, нервно-психические расстройства, головная боль, полиневрит нижних конечностей (для его предотвращения назначают витамины группы В), сыпь, кожный зуд, *редко* — гепатит. При подкожной или внутримышечной имплантации возможны нагноение раны и аллергический дерматит.

При приеме алкоголя на фоне лечения дисульфирамом: сердечная аритмия, сердечно-сосудистый коллапс, инфаркт миокарда, отек головного мозга, инсульт. Описаны смертельные исходы.

Взаимодействие с другими препаратами

Дисульфирам может нарушить оксидазный метаболизм *бензодиазепинов* в печени (описано для *хлордиазепоксида*, *алпразолама* и *диазепама*); не вмешивается в метаболизм бензодиазепинов, подвергающихся глюкуронизации в печени: *лоразепама*, *медазепам*, *оксазепам*, *темазепам*, *тофизопам*.

При одновременном приеме с *фенитоином* возможно повышение концентрации фенитоина в крови.

Дисульфирам повышает терапевтическое и токсическое действие *теофиллина*.

Дисульфирам может усилить антикоагулянтное действие *варфарина*.

Одновременное назначение дисульфирама с *изониазидом* может вызвать выраженные поведенческие расстройства и нарушение координации (может потребоваться отмена дисульфирама), с *метронидазолом* — острый психоз (избегают одновременного применения), с *ингибиторами MAO* и *трициклическими антидепрессантами* — острую энцефалопатию и психоз.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начинают не ранее 24 ч после последнего приема алкоголя. Начальная доза — 500 мг 1 раз в день. Через 7–10 суток после начала лечения проводят алкогольную пробу (прием 20–30 мл водки), при слабой реакции дозу водки повышают на 10–20 мл (максимально до 100–120 мл). Пробу повторяют через 1–2 дня в стационаре и через 3–5 суток амбулаторно. При необходимости проводят коррекцию дозы дисульфирама или водки.

Поддерживающая доза — 125–250 мг/сутки в течение 1–3 лет.

Парентерально ▶

Стерильные таблетки для имплантации вшивают подкожно или внутримышечно в дозе 800–1000 мг.

■ Цианамид

| | |
|--------------------------------------|--|
| Колме (Colme) <i>Ipser</i> | Раствор для приема внутрь амп. 15 мл с флаконом-капельницей |
|--------------------------------------|--|

Ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу и задерживает ферментную биотрансформацию алкоголя, вызывая отрицательные ощущения при его приеме. Действие начинается через 45–60 мин и продолжается до 12 ч.

Показания

Хронический алкоголизм (лечение и профилактика рецидивов).

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции органов

дыхания и почек, тяжелые заболевания печени, беременность и период лактации.

Осторожно применяют при сахарном диабете, тиреотоксикозе, эпилепсии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и почек.

Побочные действия

Усталость, сонливость, кожные высыпания, шум в ушах, транзиторный лейкоцитоз.

При приеме алкоголя на фоне лечения *цианамидом*: гиперемия кожи, «пульсация» в голове и шее, тошнота, тахикардия, затрудненное дыхание, слабость, нечеткость зрения, обильное потоотделение, боли в грудной клетке, в тяжелых случаях — рвота, снижение артериального давления, угнетение дыхания.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают совместного приема других ингибиторов ацетальдегиддегидрогеназы (например, *метронидазола*, *изониазида*, *фенитоина*), нельзя принимать одновременно с *дисульфирамом* и еще 10 дней после его отмены.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 12–25 капель (36–75 мг) 2 раза в день. Лечение начинают не ранее чем через 12 ч после последнего приема алкоголя.

Медихронал (Medichronalum)

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| <i>Дарница</i> | Комплект из двух пакетов с гранулами |
|----------------|--------------------------------------|

Пакет № 1 содержит глюкозу (17,5 г) с низкомолекулярным поливидоном, пакет № 2 — аминокислотную кислоту (7 г) с натрия формиатом (3,5 г) и поливидоном. Уменьшает накопление в организме уксусного альдегида (продукта окисления этанола), оказывает дезинтоксикационное действие, улучшает обменные процессы в организме, усиливает синтез катехоламинов (особенно норадреналина) и улучшает процессы медиации, стимулирует лимбико-ретикулярный комплекс, повышает функциональную активность коры головного мозга.

Показания

Острое алкогольное и абстинентное состояние, хронический алкоголизм, вторичная профилактика алкоголизма, профилактика опьянения.

Противопоказания

Тяжелое течение сахарного диабета.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

Кожный зуд (при этом обычно снижают дозу).

Взаимодействие с другими средствами

Возможно сочетание с другими средствами для лечения алкогольной зависимости, кроме *дисульфирама*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Растворяют содержимое обоих пакетов (28,5 г — разовую дозу) в 1/2–3/4 стакана теплой воды. Для устранения острого алкогольного и абстинентного состояния назначают разовую дозу 1–2 приема в 1-й день, затем 1 раз в сутки на 2-й–3-й день.

При хроническом алкоголизме назначают ежедневно 28,5 г в течение 7 дней (3 курса с перерывом 3 дня). Для профилактики рецидивов проводят повторный курс через 1–1,5 месяца в течение 30 дней.

Для профилактики опьянения принимают разовую дозу за 30 минут до употребления алкоголя.

Средства для лечения опиоидной зависимости

Синдром отмены опиоидов

«Синдром отмены» опиоидов напоминает тяжелый грипп со слезотечением, ринореей, пилоэрекцией (гусиной кожей), анорексией, тошнотой, рвотой и диареей. Дегидратация может привести к смерти. При применении **героина** пик абстиненции приходится на 36–72 ч после прекращения приема препарата (до 7–10 дней), **метадона** — на 72–96 ч (до 14 суток и более); **бупренорфин** вызывает более легкий и короткий синдром отмены (см. стр. 9).

Для лечения опиоидной абстиненции применяют опиоиды (метадон, бупренорфин) и неопиатные средства: **клонидин** и **лофексидин** (в меньшей степени, чем клонидин, вызывает артериальную гипотензию и разрешен в США для лечения наркотической зависимости):

- Схема с применением опиоидов предусматривает назначение **метадона** (в США разрешен для лечения наркотической зависимости) в дозе 20–35 мг/сутки или **бупренорфина** 4–16 мг/сутки с постепенным снижением дозы в течение нескольких дней или недель. 8 мг бупренорфина эквивалентны 35 мг метадона.
- При лечении зависимости к героину назначают **бупренорфин** в дозе 8 мг/сутки, затем дозу снижают на 2–4 мг/сутки. После окончательной отмены назначают **клонидин** (клофелин) 0,1–0,2 мг 4 раза в день или **лофексидин** 0,2 мг 2 раза в день (с постепенным титрованием дозы при необходимости до 1,2 мг/сутки) в течение 5 дней.
- Схема с **клонидином**: назначают 0,1–0,2 мг 4 раза в день в течение 7 суток, затем постепенно снижают дозу с 8-го по 15-й день.
- Назначают **налтрексон** по 12,5 мг в 1-й и 2-й день, затем 25 мг/сутки на 3–15-й день + **клонидин** (кло-

фелин) 0,1–0,2 мг 4 раза в день в 1–3-е сутки, затем дозу снижают в течение 4–5-х суток.

- **Налтрексон** 25 мг в 1-й день, затем 50 мг/сутки на 2–15-й день + **клонидин** (клофелин) 0,1–0,2 мг 4 раза в 1-й день с последующим снижением дозы на 2–3-й день + **бупренорфин** 8 мг/сутки (при наркотической зависимости к метадону в дозе 35 мг/сутки), начиная за 2 дня до назначения налтрексона.

■ Налтрексон

| | |
|---|--|
| Антаксон (Antaxon) <i>Zambon</i> | Капсулы 10 и 50 мг |
| Вивитрол (Vivitrol) <i>Johnson & Johnson</i> | Порошок лиоф. для инъекций пролонгированного действия: флакон 380 мг |
| Налорекс (Nalorex) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Р-р внутрь: флакон 50 и 100 мл Таблетки 50 мг |
| Налтрексон (Naltrexone) <i>Многие производители</i> | Таблетки и капсулы 50 мг |

Полный антагонист опиатных рецепторов, конкурентно блокирует связывание с ними опиоидов или вытесняет их из мест связывания, уменьшая или снимая, таким образом, их эффекты. Наибольшее сродство имеет к «мю» и «каппа»-рецепторам. Действие начинается через 1–2 ч.

При длительном приеме предупреждает развитие физической зависимости к морфину, героину и другим опиоидам. Одновременный прием больших доз опиоидов способствует высвобождению гистамина и вызывает покраснение лица, зуд и сыпь. У пациентов с опиоидной зависимостью вызывает симптомы абстиненции.

При алкоголизме уменьшает потребность в алкоголе и предотвращает рецидивы в течение 6 месяцев после 12-недельного курса лечения (при сотрудничестве пациента).

Показания

- Лечение зависимости к опиоидам (для поддержания свободного от опиоидов состояния как часть программы психологической и профессиональной реабилитации). Назначают после того, как в течение 7–10 дней в моче не обнаруживают опиоиды.
- Лечение алкогольной зависимости.

Противопоказания

Гиперчувствительность, «синдром отмены» при приеме опиоидов, положительный тест на наличие опиоидов в моче, абстинентный синдром, острый гепатит, печеночная недостаточность.

Не назначают во время беременности, в период лактации, пациентам младше 18 лет (безопасность применения у детей и подростков не установлена).

Побочные действия

При лечении наркотической зависимости: нарушение засыпания, беспокойство, нервозность, раздра-

жительность, головная боль, головокружение, боли и спазмы в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, запор, суставные и мышечные боли, задержка эякуляции, снижение потенции, кожная сыпь и жажда.

При лечении алкоголизма: тошнота, головная боль, слабость, нервозность, головокружение, расстройство сна и рвота.

Предупреждение

При употреблении опиоидов в малых дозах эффекта от их применения не будет, а в больших дозах возрастает риск угнетения и остановки дыхания.

При появлении болей в животе, потемнения мочи, пожелтения склер и других признаков поражения печени налтрексон необходимо немедленно отменить.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При лечении наркотической зависимости у взрослых начальная доза составляет 25 мг (начинают лечение не ранее чем через 7–10 дней после последнего приема опиатов), в отсутствие синдрома отмены через 1 ч повторяют прием еще 25 мг. Поддерживающая доза — 350 мг/неделю: 50 мг 1 раз в день, или по 100 мг через день, или по 150 мг каждый третий день.

При лечении алкоголизма назначают 50 мг 1 раз в день в течение 12 недель.

Внутримышечно ▶

Вводят препарат пролонгированного действия (*Вивитрол*) в дозе 380 мг 1 раз в 4 недели (или 1 раз в месяц).

Продетоксон (Prodetoxon)

| | |
|-----------------|--------------------------------|
| <i>Фиделити</i> | Таблетки для имплантации: |
| <i>Капитал</i> | Налтрексон, 1000 мг |
| | Триамцинолона ацетонид, 100 мг |

Комбинация налтрексона и триамцинолона.

Дозировка и применение

Таблетку имплантируют через более чем 7–10 дней после последнего употребления опиоида (включая трамадол) и при отрицательной налоксоновой пробе. Блокирует эффект опиоидов на срок 2,5–3 месяцев и более. В ряде случаев рекомендуют повторные имплантации.

Средства для лечения никотиновой зависимости

В первую очередь, необходимо желание пациента бросить курить. Медикаментозное лечение никотиновой зависимости включает никотин-заместительную терапию (применение пластырей, жевательных резинок или ингаляций с никотином; препараты **Никвитин**, **Никопасс**, **Никопатч**, **Никоретте**, **Никотинелл**), а также применение агонистов никотиновых

рецепторов, облегчающих симптомы никотиновой абстиненции.

■ Варениклин

Чампикс (Champix)

Pfizer

Таблетки 0,5 и 1 мг

Селективный частичный агонист никотина, одновременно проявляет агонистическую активность (в меньшей степени, чем никотин) и антагонизм в присутствии никотина. Таким образом, блокирует полную активацию специфических рецепторов и мезолимбической дофаминергической системы под действием никотина, которая лежит в основе развития эффекта получения удовольствия от курения с последующим формированием зависимости.

Показания

Лечение никотиновой зависимости у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Кроме симптомов вследствие самого прекращения курения (дисфория, депрессия, бессонница, раздражительность, фрустрация или гнев, тревога, затруднение при концентрации внимания, беспокойство, уменьшение ЧСС, повышение аппетита или увеличение массы тела, обострение симптомов депрессии) возможны тошнота, головная боль, необычные сновидения.

Применение с другими средствами против курения

Варениклин не изменяет фармакокинетику *бупропиона*.

При одновременном применении варениклина и *пластырей, содержащих никотин*, в течение 12 дней у курильщиков было выявлено статистически значимое снижение среднего систолического АД в последний день исследования. В этом исследовании частота тошноты, головной боли, рвоты, головокружения, диспепсии и усталости на фоне комбинированной терапии была выше, чем на фоне одной НЗТ.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Прием начинают за 1–2 недели до предполагаемого прекращения курения по схеме:

| | |
|--------------------------|-----------------------|
| 1–3 день | 0,5 мг 1 раз в сутки |
| 4–7 день | 0,5 мг 2 раза в сутки |
| с 8 дня до конца лечения | 1 мг 2 раза в сутки |

Курс лечения — 12 недель, возможно проведение дополнительного курса в течение еще 12 недель.

У пожилых и при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется, при выраженном нарушении функции почек доза составляет 1 мг 1 раз в сутки.

■ Цитизин

Табекс (Tabex)

Sopharma

Таблетки 1,5 мг

Алкалоид семян растений ракичника (*Cytisus laburnum*) со свойством Н-холиномиметика. При курении на фоне приема препарата появляются неприятные симптомы передозировки никотина, что заставляет пациента постепенно отказываться от курения, не испытывая при этом симптомов абстиненции.

Показания

Лечение никотиновой зависимости у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз, кровотечение из крупных сосудов, отек легких.

Не применяют во время беременности и в период лактации

Побочные действия

Нарушение вкуса и аппетита, сухость во рту, тошнота, запор, головная боль, повышенная раздражительность, повышение АД, тахикардия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Препарат назначают в течение 3 дней по 1 таблетке 6 раз в день (каждые 2 ч) при параллельном сокращении количества выкуриваемых сигарет. Если через 3 дня результат отсутствует, препарат отменяют и через 2–3 месяца начинают новый курс.

При наличии эффекта лечение продолжают по схеме:

| | |
|-----------------|--|
| с 4 по 12 день | по 1 таблетке каждые 2,5 ч (5 таблеток в сутки) |
| с 13 по 16 день | по 1 таблетке каждые 3 ч (4 таблетки в сутки) |
| с 17 по 20 день | по 1 таблетке каждые 5 ч (3 таблетки в сутки) |
| с 21 по 25 день | по 1 таблетки каждые 6–8 ч (1–2 таблетки в день) |

Курение следует прекратить не позднее 5 дня от начала лечения.

Глава 16

Средства для коррекции мышечного тонуса

Средства для лечения повышенной спастичности

Центральные миорелаксанты

Для лечения повышенной спастичности при некоторых заболеваниях ЦНС применяют средства, которые либо повышают активность тормозной ГАМК-ергической медиаторной системы (**баклофен**, **толперизон**, **бензодиазепины**), либо уменьшают высвобождение возбуждающих аминокислот — глутамата и аспартата из концевой синаптической пластинки (**tizанидин**). В результате уменьшается тонус скелетных мышц, увеличивается двигательная и функциональная активность больных.

Дантролен действует на скелетную мускулатуру и уменьшает спастичность за счет увеличения мышечной слабости.

Баклофен и **tizанидин**, кроме того, оказывают умеренное обезболивающее действие; **толперизон** улучшает периферическое кровообращение.

Внимание! Антиспастические средства не следует комбинировать.

Показания

- Повышенная спастичность, например, при рассеянном склерозе и других поражениях мозга (ЧМТ, инсульт). **Дантролен** не применяют при острой спастичности.
- Болезненные мышечные спазмы, связанные с инфекционным, дегенеративным или травматическим поражением позвоночника — **баклофен**, **tizанидин**.
- Двигательные нарушения при экстрапирамидных расстройствах (постэнцефалический и атеросклеротический паркинсонизм) — **толперизон**.
- Злокачественная гипертермия — **дантролен**.
- Расстройство периферического кровообращения и нарушение лимфооттока — **толперизон**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Баклофен — психотические расстройства, болезнь Паркинсона, эпилепсия.

Дантролен, **tizанидин** — нарушение функции печени.

Диазепам, **тетразепам**, **толперизон** — миастения.

Применение во время беременности и в период лактации

Баклофен — в I триместре беременности применяют по жизненным показаниям, кормление грудью следует прекратить.

Дантролен — применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Диазепам — противопоказан в I триместре беременности, в дальнейшем назначают по строгим показаниям. Грудное вскармливание следует прекратить.

Тетразепам — безопасность применения во время беременности и в период лактации не указана.

Тизанидин — применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Толперизон — применяют во время беременности и в период лактации, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Применение у детей

Баклофен — назначают детям.

Дантролен — безопасность применения у детей младше 5 лет не установлена.

Диазепам — не применяют у детей младше 6 месяцев.

Тетразепам — безопасность применения у детей не установлена.

Тизанидин — не применяют у детей.

Толперизон — не применяют у детей младше 3 месяцев.

Побочные действия

Внимание! Следует воздерживаться от деятельности, требующей повышенного внимания и быстрой реакции.

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение (особенно в начале лечения), *редко* — апатия, усталость, нарушение сна, депрессия, парестезии, тремор, атаксия, нистагм, нарушение аккомодации; **баклофен** — судороги (при предрасположенности).

Со стороны ЖКТ: тошнота, сухость во рту, запор, диарея, *редко* — нарушение функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия.

Другие: мышечная слабость, угнетение дыхания.

■ Баклофен

Баклофен (Baclofen)

Polpharma Таблетки 10 и 25 мг

Лиорезал (Lioresal)

Novartis Р-р для интратекального введения
10 мг/ампула 20 мл и
10 мг/ампула 5 мл

Стимулирует ГАМК-рецепторы типа В, угнетает моно- и полисинаптические рефлексы на спинальном уровне.

Не применяют для лечения мышечной ригидности при паркинсонизме.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают в начальной дозе по 5 мг 3 раза в день. В дальнейшем через каждые 4 дня разовую дозу можно увеличивать на 5 мг до получения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза составляет 75 мг.

Детям младше 10 лет назначают 0,75–2 мг/кг/сутки, детям старше 10 лет — 2,5 мг/кг/сутки. Суточную дозу повышают постепенно через каждые 3 дня. Поддерживающая доза в возрасте 1–2 лет составляет 10–20 мг/сутки, 2–10 лет — 30–60 мг/сутки.

Инtrateкально ▶

При хронической спастичности, не поддающейся лечению приемом препаратов внутрь, налаживают интратекальное введение баклофена. Используют имплантируемый инфузионный насос со сменными резервуарами (см. инструкцию производителя).

➤ Начальная доза: взрослым вводят интратекально болюсно 50 мкг/мл в течение не менее 1 мин. Действие баклофена (значительное снижение мышечного тонуса и уменьшение болезненной спастичности) должно сохраняться в течение 4–8 ч. При недостаточно хорошем клиническом эффекте следует повторить введение через 24 ч в дозе 75 мкг/1,5 мл. При отсутствии достаточного эффекта через 24 ч возможно третье введение в спинномозговой канал 100 мкг/2 мл. При отсутствии эффекта дальнейшее повышение дозы нецелесообразно.

Детям и подросткам 4–18 лет вводят ту же дозу, что и взрослым, кроме совсем маленьких детей, у которых начальная доза составляет 25 мкг.

➤ Титрование дозы (после имплантации инфузионного насоса): суточная поддерживающая доза баклофена равна двойной эффективной начальной, за исключением ситуаций, когда первая болюсная доза была эффективна более 8 ч; в этом случае суточная доза равна эффективной начальной.

При спинальной спастичности дозу повышают постепенно на 10–30 % через каждые 24 ч до достижения клинического эффекта.

При церебральной спастичности дозу повышают на 5–15 % через каждые 24 ч до достижения клинического эффекта.

➤ Поддерживающая доза: при спинальной спастичности составляет обычно 12–2000 мкг/мин, при церебральной спастичности — 24–1400 мкг/мин. У детей младше 12 лет поддерживающая доза обычно составляет 24–1200 мкг/мин. Целесообразно использовать минимально эффективную дозу. При

развитии побочных действий по возможности дозу уменьшают постепенно.

Примерно у 5 % пациентов развивается устойчивость к повышению дозы. В этой ситуации может быть полезно постепенное уменьшение дозы в течение 2–4 недель с использованием другого режима антиспастической терапии, после чего чувствительность пациентов к баклофену может восстановиться.

■ Дантролен

Дантриум (Dantrium)

Procter & Gamble Капсулы 25, 50 и 100 мг
Порошок для инъекций: флакон 20 мг

Оказывает действие непосредственно на скелетную мускулатуру и в зоне нейромышечного синапса; центральное действие обуславливает обычные для центральных миорелаксантов побочные эффекты.

Не применяют при острой спастичности.

Эффективен при злокачественной гипертермии. Есть сообщения о возможности применения при других состояниях гиперметаболизма (при «злокачественном нейролептическом синдроме», «серотониновом синдроме»).

Внимание! Дантролен является потенциально гепатотоксичным препаратом. Риск поражения печени выше у женщин, пациентов старше 35 лет и при назначении других гепатотоксичных средств. Развитие лекарственного гепатита отмечено чаще у пациентов, получавших дозу не менее 800 мг/сутки. Осложнение развивается обычно через 3–4 месяца лечения.

Дозировка и применение

При хронической спастичности ▶

Взрослым назначают внутрь в начальной дозе 25 мг 1 раз в день. Дозу повышают до 25 мг 2–4 раза в день, затем при необходимости ее можно увеличить до 100 мг 2–4 раза в день. Дозу свыше 400 мг/сутки используют редко. Для определения клинической эффективности каждую дозу принимают в течение не менее 4–7 суток. Целесообразно применять минимально эффективную дозу.

Детям назначают по 0,5 мг/кг 2 раза в день, затем дозу можно увеличить до 0,5 мг/кг 3–4 раза в день. При необходимости принимают по 3 мг/кг 2–4 раза в день (не более 400 мг/сутки).

При злокачественной гипертермии ▶

При обоснованном подозрении на возможность развития злокачественного гипертермического синдрома вводят внутривенно 2,5 мг за 1 ч до введения в анестезию (в течение всего часа). Можно назначать препарат внутрь за 1–2 дня до операции — 4–8 мг/кг/сутки на 3–4 приема; последний прием за 3–4 ч до введения в анестезию. Прием указанной дозы обуславливает развитие мышечной слабости, сонли-

вности, а также может вызвать диспептические расстройства (тошноту, рвоту).

При установлении диагноза злокачественной гипертермии прекращают применение лекарственных средств, которые могли спровоцировать развитие этого осложнения, и налаживают ингаляцию 100 % кислорода. Назначают внутривенно дантролен 1 мг/кг и продолжают инфузию до исчезновения симптомов гипертермии или достижения общей дозы 10 мг/кг. При возобновлении симптоматики возобновляют применение дантролена.

Дозировка у детей такая же, как у взрослых.

После купирования симптомов назначают препарат внутрь — 4–8 мг/кг/сутки на 4 приема в течение 1–3 суток.

■ Диазепам

Производное бензодиазепаина, взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами и усиливает тормозное влияние ГАМК на ЦНС. Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением спинальных полисинаптических рефлексов.

Подробнее о препарате и формах выпуска см. стр. 52.

Дозировка и применение

При спастичности ▶

Назначают внутрь взрослым и детям по 0,1–0,3 мг/кг через каждые 1–4 ч или вводят внутривенно 3–10 мг/кг в течение 24 ч.

■ Тетразепам

Миоластан (Myolastan)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 50 мг

Производное бензодиазепаина, оказывает выраженное миорелаксирующее действие. Обладает, кроме того, умеренным анксиолитическим, седативным, снотворным и противосудорожным свойствами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная суточная доза составляет 25–50 мг, при необходимости дозу увеличивают до 150 мг.

■ Тизанидин

Сирдалуд (Sirdalud)

Novartis Таблетки 2, 4 и 6 мг

Миорелаксирующий эффект обусловлен угнетением полисинаптических спинальных рефлексов путем подавления высвобождения возбуждающих аминокислот из концевой синаптической пластинки, а также стимуляцией центральных α_2 -адренорецепторов.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При болезненных спазмах назначают по 2–4 мг 3 раза в день, в тяжелой ситуации можно принять дополнительно 2–4 мг на ночь.

При неврологических заболеваниях с повышенной спастичностью назначают по 2 мг 3 раза в день, дозу постепенно увеличивают на 2–4 мг/сутки через каждые 3–7 дней. Оптимальный терапевтический эффект достигается при дозе 12–24 мг/сутки на 3–4 приема. Не следует превышать суточную дозу 36 мг.

■ Толперизон

Мидокалм (Mydocalm)

Gedeon Richter Таблетки 50 и 150 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула
1 мл

Блокирует центральные Н-холинорецепторы, угнетает функцию каудальной части ретикулярной формации и повышенную спинальную рефлекторную активность; воздействует также на периферические нервные окончания и оказывает умеренный сосудорасширяющий эффект.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

У взрослых начальная доза составляет по 50 мг 2–3 раза в день. Дозу постепенно повышают до 100 мг 2–3 раза в день.

Детям в возрасте от 3 месяцев до 6 лет назначают 5–10 мг/кг/сутки на 3 приема, 7–14 лет — 2–4 мг/кг/сутки.

Парентерально ▶

Взрослым вводят внутримышечно по 100 мг 2 раза в день. Внутривенно вводят однократно 100 мг.

Ботулотоксины

Миорелаксанты — токсины *Clostridia botulinum*, применяют местно (в виде инъекций) при специфических спастических состояниях (спастическая кривошея и другие; см. ниже).

Внимание! Ботулотоксины разрешено применять специалистам, прошедшим специальное обучение и получившим сертификат фирм-производителей.

■ Ботулинум А токсин

Ботокс (Botox)

Allergan Порошок лиоф. для инъекций
гемагглютинин-комплекс
ботулотоксина А: флакон 100 ЕД

Диспорт (Dysport)

Beaufour Порошок лиоф. для инъекций
гемагглютинин-комплекс
ботулотоксина А: флакон 500 ЕД

Миорелаксант — токсин *Clostridia botulinum* типа А, блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и вызывает расслабление мышц в месте инъекции. Действие продолжается в течение 6–8 недель. Восстановление нервно-мышечной передачи происходит постепенно по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой.

Показания

Блефароспазм, гемифасциальный спазм, спастическая кривошея у взрослых, динамическая деформация стопы при детском церебральном параличе (у детей старше 2 лет), спастичность после перенесенного инсульта.

Противопоказания

Обострение сопутствующих заболеваний, геморрагический диатез, миастения *gravis*.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 2 лет.

Побочные действия

Кожная сыпь, гриппоподобный синдром, чувство жжения в месте инъекции в течение 1–2 мин. Потенциально может вызвать анафилактические реакции.

При лечении блефароспазма и гемифасциального спазма: блефароптоз, диплопия, сухость глаз и кератит (за счет уменьшения моргания; следует применять искусственные слезы).

При лечении спастической кривошеи: дисфагия, слабость мышц шеи, сухость во рту, изменение голоса.

Редко: общая слабость, нарушение зрения, затруднение дыхания (при использовании высоких доз).

Дозировка и применение

См. инструкции производителей (дозировка индивидуальна для каждого препарата).

■ Ботулиnum В токсин

НейроБлок (NeuroBloc)

Elan Р-р для инъекций ботулотоксин В
5000 ЕД/мл: флакон 0,5, 1 и 2 мл

Миорелаксант — токсин *Clostridia botulinum* типа В (действие см. выше).

Показания

Спастическая кривошея у взрослых.

Противопоказания

Нейромышечные расстройства, беременность и лактация.

Побочные действия

См. *Ботулиnum А токсин*.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Начальная доза — 5000–10 000 ЕД, разделенная на введения в несколько наиболее важных мышц. Дальнейшую дозу подбирают в соответствии с полученным эффектом.

Средства для лечения миастении

Миастению рассматривают как заболевание, приводящее к патологической мышечной слабости. В 85 % случаев она носит аутоиммунный характер. Проводят симптоматическое и иммунодепрессивное лечение.

Препаратами выбора при окулярной миастении *gravis* являются **антихолинэстеразные средства**. При генерализованной миастении *gravis* их назначают в качестве дополнительных средств; основными препаратами при недостаточном эффекте антихолинэстеразных препаратов являются **глюкокортикоиды** (см. стр. 565). Назначают **преднизолон** внутрь в дозе 10 мг через день; при необходимости дозу повышают на 10 мг/сутки до 1–1,5 мг/кг (максимально — 100 мг) через день. Назначение кортикостероидов может поначалу способствовать ухудшению симптоматики заболевания (обычно в первые 2–3 недели). Стабилизация состояния происходит через 2–6 месяцев лечения, после чего дозу преднизолона можно снизить (до 10–40 мг через день). При проведении искусственной вентилиации легких начальная доза преднизолона составляет 1,5 мг/кг (максимально 100 мг).

Препаратами 2-го ряда при миастении *gravis* считают **азатиоприн**, **циклоспорин** и **метотрексат** (см. стр. 801, 803, 843). При тяжелом обострении заболевания или при подготовке к тимэктомии временного улучшения состояния можно достичь применением плазмафереза и внутривенным введением иммуноглобулинов (см. стр. 780).

Антихолинэстеразные средства

Ингибирование холинэстеразы приводит к накоплению ацетилхолина, выделяющегося из холинэргических нервных окончаний, и усиливает его эффекты. Вещества различной химической структуры различаются между собой по фармакологическим эффектам: третичные амины (физостигмин и **галантамин**) проникают через ГЭБ и вызывают активацию ЦНС, для четвертичных аминов (**неостигмина**, **пирридоистигмина**, **дистигмина**) ГЭБ трудно преодолить, поэтому они вызывают преимущественно периферическое действие. См. также **ипидакрин** (стр. 136).

Показания

- Миастения, миастенический криз.
- Двигательные нарушения после травм мозга, при параличах, полиомиелите, менингите, энцефалите.

- Послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря (см. стр. 486).
- В анестезиологии: в качестве антидотов недеполяризующих миорелаксантов.
- Атрофия зрительного нерва – **неостигмин**.

Кроме того, **галантамин** – когнитивные нарушения при различных заболеваниях ЦНС (см. стр. 127); центральный спастический и периферический паралич, заболевания периферической нервной системы и мышц (миопатии, миозит, миодистрофии); отравление морфином и его аналогами (уменьшает угнетающее действие опиоидов на дыхательный центр); ночной энурез; проведение функциональной диагностики ЖКТ и желчного пузыря.

Противопоказания

Гиперчувствительность, бронхиальная астма, брадикардия, АВ блокада, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, эпилепсия, гиперкинезы, механическая обструкция кишечника и мочевыводящих путей.

Галантамин – выраженная почечная и печеночная недостаточность.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Неостигмин и пиридостигмин назначают во время беременности и в период лактации по строгим показаниям (если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка).

Дистигмин — избегают назначения во время беременности (может усилить сократимость матки). Безопасность применения в период лактации не установлена.

Галантамин не применяют во время беременности и в период лактации.

Неостигмин, пиридостигмин, дистигмин и галантамин применяют у детей.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: гиперсаливация, спастические сокращения и усиление перистальтики кишечника, тошнота, рвота, метеоризм, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, глубокий обморок, слабость, потеря сознания, сонливость. Возможны также тремор, спазмы и подергивание мускулатуры, судороги, дизартрия.

Со стороны зрения: миоз, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, бради- или тахикардия, АВ блокада, узловой ритм, неспецифические изменения ЭКГ, остановка сердца, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: усиление глоточной и бронхиальной секреции, одышка, угнетение дыхания, бронхоспазм.

Другие: учащение мочеиспускания, обильное потоотделение, покраснение лица, зуд, другие аллергические реакции вплоть до анафилаксии.

Токсичность

При передозировке антихолинэстеразных средств может развиваться холинергический криз: гиперсаливация, миоз, тошнота, усиление перистальтики, понос, частое мочеиспускание, подергивание мышц языка и скелетной мускулатуры, нарастающая мышечная слабость с расстройством дыхания. При лечении миастении холинергический криз следует дифференцировать с миастеническим кризом.

Внимание! Во избежание передозировки антихолинэстеразных средств очередную их дозу следует принимать при появлении признаков истощения предыдущей дозы.

Антидот

М-холинолитики (**атропин**).

■ Неостигмин

Прозерин (Proserinum)

| | |
|----------------------|--------------------------------------|
| <i>Многие</i> | Таблетки 15 мг |
| <i>производители</i> | 0,05 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |

Дозировка и применение

Действие после внутримышечного введения развивается через 20–30 мин и длится в течение 2,5–4 ч. При приеме внутрь всасывается плохо (доза 15 мг внутрь эквивалентна 0,5 мг парентерально), достигает пика концентрации через 1–2 ч, но действие более продолжительное.

При миастении ▶

Взрослым назначают внутрь по 15–30 мг 2–3 раза в день или вводят внутримышечно или подкожно по 1–2,5 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения длительный со сменой пути введения. Общая суточная доза составляет 75–300 мг внутрь или 5–20 мг парентерально.

У новорожденных доза составляет по 1–5 мг через каждые 4 ч внутрь или по 0,05–0,25 мг через каждые 4 ч парентерально.

Детям младше 6 лет разовая доза внутрь составляет 7,5 мг, 6–12 лет — 15 мг; обычная суточная доза — 15–90 мг. Парентерально вводят 0,2–0,5 мг.

При миастеническом кризе с расстройством дыхания и глотания вводят взрослым по 0,5–1 мг внутривенно трехкратно с интервалом 30 мин, затем переходят на поддерживающие дозы внутримышечно или подкожно с небольшими интервалами. Для устранения побочных эффектов можно применять **атропин**. Целесообразно проводить искусственную вентиляцию легких.

Детям при миастеническом кризе вводят 0,1 мл 0,05 % раствора на год жизни внутривенно, затем переходят на введение препарата подкожно с обычными интервалами.

В анестезиологии ▶

В качестве антидота недеполяризирующих миорелаксантов вводят только после появления признаков восстановления мышечного тонуса. Во избежание развития брадикардии первоначально вводят внутривенно **атропин** в дозе 0,5–1,5 мг. После учащения пульса вводят неостигмин (прозерин) в дозе 1,5 мг (3 мл 0,05 % раствора), при необходимости введение повторяют в той же дозе (при развитии брадикардии повторно вводят атропин). Общая доза неостигмина (прозерина) обычно составляет 0,04–0,06 мг/кг в течение 20–30 мин (не более 6 мг, или 12 мл 0,05 % раствора).

Учитывая, что продолжительность действия неостигмина меньше, чем большинства недеполяризирующих миорелаксантов, после прекращения его действия возможно повторное развитие расслабления скелетной мускулатуры (рекураризация).

■ Пиридостигмин**Калимин (Kalymin)***Pliva*

Таблетки 60 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула
1 мл

Дозировка и применение**При миастении ▶**

Назначают взрослым внутрь 30–120 мг/сутки на 3–6 приемов. При прогрессировании заболевания назначают по 60–180 мг 2–4 раза в день, при необходимости дозу можно увеличить до 300–1200 мг/сутки. При одновременном назначении иммуносупрессивной терапии суточная доза обычно составляет 360 мг.

Парентерально вводят подкожно или внутримышечно по 5 мг максимально до 5 раз в день (продолжительность действия составляет 6–8 ч).

Новорожденным назначают внутрь по 5–10 мг через каждые 4 ч за 30–60 мин до еды, у детей младше 6 лет разовая доза составляет 30 мг, у детей 6–12 лет — 60 мг. Обычная суточная доза — 30–360 мг.

В анестезиологии ▶

В качестве антидота недеполяризирующих миорелаксантов вводят только после появления признаков восстановления мышечного тонуса. Во избежание развития брадикардии первоначально вводят внутривенно **атропин** в дозе 0,5–1,5 мг. После учащения пульса вводят пиридостигмин в дозе 10–20 мг (0,2–0,3 мг/кг). Эффекта рекураризации после введения пиридостигмина не описано.

■ Дистигмин**Убретид (Ubreteid)***Nucomed*

Таблетки 5 мг
0,05 % и 0,1 % р-р для инъекций:
ампула 1 мл

Дозировка и применение**При миастении ▶**

Назначают взрослым внутрь 5 мг 1 раз в день, затем в зависимости от клинического эффекта дозу увеличивают через 3–4 дня до 10 мг или уменьшают до 5 мг 1 раз в 2–3 дня. Максимальная суточная доза — 20 мг.

Парентерально вводят по 0,5 мг 1 раз в день.

У детей доза составляет до 10 мг/сутки в зависимости от возраста.

■ Галантамин**Нивалин (Nivalin)***Sopharma*

Р-р для инъекций амп. 1 мг/1 мл, 2,5 мг/1 мл, 5 мг/1 мл и 10 мг/1 мл

Обратимый ингибитор холинэстеразы, проникает через ГЭБ и облегчает проведение импульсов в ЦНС, усиливает процесс возбуждения в холинергических синапсах ЦНС.

Дозировка и применение:**Парентерально ▶**

Лечение начинают с минимально эффективной дозы и постепенно повышают дозу. Взрослым максимальная разовая доза составляет 10 мг, максимальная суточная — 20 мг. У детей доза составляет:

- в возрасте 1–2 года — 0,25–1 мг
- 3–5 лет — 0,5–5 мг
- 6–8 лет — 0,75–7,5 мг
- 9–11 лет — 1–10 мг
- 12–15 лет — 1,25–12,5 мг
- старше 15 лет — 12,5–20 мг.

Продолжительность лечения зависит от диагноза.

В качестве антидота недеполяризирующих миорелаксантов вводят внутривенно 10–20 мг/сут.

При проведении рентгенологических исследований вводят внутримышечно 1–5 мг.

Препарат можно вводить при помощи ионофореза (при заболеваниях периферической нервной системы и для лечения ночного энуреза у детей).

Глава 17

Средства для лечения рассеянного склероза

При обострении заболевания применяют **глюкокортикоиды** в высоких дозах или **тетракозактид** (АКТГ; см. стр. 573); они неэффективны при стабильном и медленно прогрессирующем течении рассеянного склероза. У некоторых пациентов эффективна экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез).

При злокачественном быстропрогрессирующем течении наряду с большими дозами глюкокортикоидов назначают иммунодепрессанты (**циклоспорин**, **азатиоприн**; см. стр. 803, 801) или цитостатики (**циклофосфамид**, стр. 835, **метотрексат**, стр. 843, **митоксантрон**, стр. 855, или **кладрибин**, стр. 849).

С целью уменьшения числа обострений у пациентов с ремитирующим течением используют **интерфероны β-1а и β-1b** (см. стр. 798), а также **глатирамера ацетат** и большие дозы **внутривенного иммуноглобулина**.

У пациентов с высокой активностью заболевания применяют индукцию **митоксантроном**, за которой следует длительное применение **интерферонов**.

Новое средство для лечения рассеянного склероза — **натализумаб**.

Важное значение имеет симптоматическое лечение: лечение спастичности (см. стр. 143), ноотропная терапия (стр. 128), лечение депрессивных состояний (стр. 58).

■ Глатирамера ацетат

Копаксон (Copaхone)

Teva Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 20 мг

Смесь синтетических полипептидов, которые входят в состав миелина. Оказывает иммуномодулирующее действие: блокирует миелин-специфические аутоиммунные реакции, обуславливающие демиелинизацию при рассеянном склерозе.

Показания

Рассеянный склероз — назначают для снижения частоты обострений и замедления развития осложнений у пациентов с рецидивами заболевания в течение, по меньшей мере, последних 2 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно используют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности.

Во время беременности применяют по абсолютным показаниям, грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность использования у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

У 10 % пациентов непосредственно после инъекции возможно развитие приливов, тяжести в груди, сердцебиения, тахикардии и одышки; обычно эти симптомы проходят самостоятельно. Встречаются также реакции в месте инъекции, тошнота, периферические отеки, обморок, астения, головная боль, тремор, лимфаденопатия, артралгия. *Редко* — судороги, реакции гиперчувствительности (анафилаксия, бронхоспазм, сыпь).

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят 20 мг 1 раз в сутки (в одно и то же время) в течение неопределенно длительного времени.

■ Натализумаб

Тизабри (Tysabri)

Biogen 2 % концентрат для инфузии:
флакон 15 мл

Рекомбинантные моноклональные антитела, которые селективно блокируют α4-интегрины (рецепторы эндотелия) и предотвращает адгезию Т-лимфоцитов, sensibilizированных интерлейкинами (IL-12, IL-23) против собственного миелина, к сосудистой стенке. Таким образом, прекращается миграция аутореактивных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер.

Показания

Рассеянный склероз: применяют только у пациентов с тяжелым рецидивирующе-ремитирующим течением.

Внимание! Применение натализумаба сопровождается повышенным риском развития оппортунистических инфекций ЦНС и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. При развитии этих осложнений лечение необходимо прекратить.

Противопоказания

Гиперчувствительность, наличие активной инфекции или злокачественного новообразования, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, иммуносупрессия, одновременное применение **интерферона бета** или **глатирамера ацетата**.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Тошнота, рвота, приливы, головная боль, слабость, головокружение, озноб, повышение температуры тела, сыпь, зуд, гепатотоксичность, аллергические реакции (необходимо наблюдать пациента все время введения препарата и 1 ч после окончания инфузии).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели. При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев препарат отменяют.



Средства для анестезии

| | |
|--|-----|
| 18. Средства для премедикации _____ | 150 |
| 19. Средства для общей анестезии _____ | 153 |
| 20. Средства для местной анестезии _____ | 171 |

Глава 18

Средства для премедикации

Под премедикацией понимают непосредственную медикаментозную подготовку к анестезии. Она решает следующие задачи:

- ✓ обеспечение седации и купирование тревоги в связи с предстоящей операцией (нет необходимости у детей младше 2 лет);
- ✓ облегчение введения в анестезию;
- ✓ обезболивание у пациентов, которые испытывают боль до анестезии, а также обеспечение анальгезии во время и после операции;
- ✓ снижение секреции желез, особенно при использовании эфира и кетамина (*М-холинолитики* используют также для купирования вагальных рефлексов и предотвращения брадикардии у детей);
- ✓ профилактика аллергических реакций.

В последнее время в число задач премедикации включают также:

- ✓ снижение риска аспирации кислого содержимого желудка за счет уменьшения объема желудочного содержимого и повышения его pH, профилактика тошноты и рвоты;
- ✓ профилактику венозного тромбоза и тромбоэмболических осложнений;
- ✓ химиопрофилактику гнойных осложнений в послеоперационном периоде.

Премедикация имеет несколько этапов:

- С вечера назначают транквилизаторы или снотворные средства внутрь.
- Утром после пробуждения (в 6–7 ч утра) прием транквилизатора можно повторить.
- Непосредственно перед введением в анестезию (за 30–40 мин внутримышечно или за 5 мин внутривенно) назначают многокомпонентную схему. В нее включают холинолитические, антигистаминные, психотропные средства (транквилизаторы, нейролептики — представители групп фенотиазинов и бутирофенонов) и наркотические анальгетики.

Наркотические анальгетики оказывают достаточное седативное действие, но не уменьшают чувства тревоги и не вызывают амнезии. При этом чаще возникает послеоперационная тошнота и рвота. В качестве побочных эффектов возможны также тахикардия, головокружение, потливость, беспокойство, артериальная гипотензия и угнетение дыхания.

Бензодиазепины вытеснили барбитураты в качестве средств для премедикации непосредственно перед анестезией благодаря своей способности уменьшать чувство тревоги и вызывать амнезию. Кроме того, они позволяют избежать введения или

снизить дозу опиоидов, применение которых связано с развитием побочных эффектов.

Дозировка препаратов, применяемых с целью премедикации, представлена в таблице 18–1.

Подробнее о препаратах, применяемых с целью премедикации к анестезии, см. **Наркотические анальгетики** (стр. 3); **Снотворные средства** (стр. 44), **Транквилизаторы** (стр. 49); **Антигистаминные средства** (стр. 381–387)

Применяемые непосредственно перед операцией **H₂-блокаторы** см. стр. 435; **ингибиторы протонной помпы** — стр. 432; **противорвотные** — стр. 106.

Антикоагулянты см. стр. 324.

Антибактериальные средства для химиопрофилактики в хирургии см. главу Антибактериальные средства, стр. 628.

При проведении регионарной анестезии для предупреждения артериальной гипотензии можно назначать **эфедрин** или **фенилэфрин** (мезатон); стр. 231.

Для профилактики реакции гемодинамики на интубацию трахеи применяют **клонидин** (клофелин; стр. 292), **лидокаин** (стр. 250) или **магния сульфат** (стр.

192). В кардиохирургической практике наибольшее распространение получил **эсмолол** (см. стр. 271).

Новорожденным и детям в возрасте до 6 месяцев премедикацию в палате не назначают; при необходимости вводят **атропин** на операционном столе. Детям более старшего возраста назначают премедикацию за 30–90 мин до введения в анестезию. Большинство препаратов можно назначить внутрь (в т.ч. **атропин** в дозе 0,02 мг/кг). Рекомендуют избегать болезненных внутримышечных инъекций, за исключением внутримышечного введения **кетамин** в дозе 3–4 мг/кг (можно ввести с атропином в одном шприце). Описаны альтернативные пути введения средств для премедикации у детей:

- ректально **метогекситал** или **тиопентал натрия** в дозе 20–30 мг/кг в виде 5–10 % раствора; начало действия значительно варьирует у разных пациентов (в среднем — через 10 мин); в качестве побочных действий описано раздражение слизистой прямой кишки;
- интраназально **мидазолам** в дозе 0,2 мг/кг (действие начинается через 10 мин) или **кетамин** в дозе 3–6 мг/кг.

Таблица 18–1. Дозировка препаратов, применяемых с целью премедикации к анестезии

| Группа | Препарат | Доза для взрослых | Доза для детей |
|--|--------------------------|-------------------|--|
| Холинолитические средства | | | |
| | Атропин | 0,4–1 мг | Вес тела менее 5 кг — 0,04 мг/кг Вес тела более 5 кг — 0,03 мг/кг Старше 1 года — 0,01 мг/кг |
| | Метоциний (метацин) | 0,5–2 мг | - |
| Антигистаминные средства | | | |
| | Гидроксизин (атаракс) | 50–100 мг | 0,6 мг/кг |
| | Дифенгидрамин (димедрол) | 10–50 мг | Младше 1 года — 2–5 мг 2–5 лет — 5–15 мг 6–12 лет — 15–30 мг |
| | Клемастин (тавегил) | 2 мг | 0,03–0,05 мг/кг |
| | Прометазин (дипразин) | 25–50 мг | 0,5–1 мг/кг |
| | Хлоропирамин (супрастин) | 30–40 мг | - |
| Транквилизаторы | | | |
| | Диазепам | 10–20 мг | 0,2–0,3 мг/кг |
| | Мидазолам | 5 мг | 0,08–0,2 мг/кг |
| | Флунитразепам | 1–2 мг | 0,015–0,03 мг/кг |
| Нейролептик ¹ | | | |
| | Дроперидол | 5 мг | 0,1 мг/кг |
| Наркотические анальгетики ¹ | | | |
| | Морфин | 10 мг | 0,15 мг/кг |
| | Промедол | 20 мг | 0,1–0,5 мг/кг |
| | Фентанил | 0,1 мг | 0,002 мг/кг |
| | Буторфанол | 2 мг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| | Налбуфин | 0,1–0,2 мг/кг | Не применяют у пациентов младше 18 лет |
| | Пентазоцин | 30–45 мг | 2–6 лет — 1 мг/кг |
| | Бупренорфин | 0,3 мг | - |

¹При подготовке к операции кесарева сечения наркотический анальгетик и дроперидол в премедикацию не включают.

Холинолитические средства

До недавнего времени холинолитические средства считались обязательным компонентом премедикации для предотвращения избыточной секреции в дыхательных путях и вагальных реакций во время интубации трахеи и со стороны операционного поля. В настоящее время это положение пересматривают. При условии применения эффективных психотропных средств, обладающих, наряду с седативным, также аналгетическим, антисекреторным и вегетостабилизирующим действием, холинолитики можно не рассматривать как обязательный компонент премедикации.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия между алкалоидами белладонны), глаукома (особенно закрытоугольная), обструктивные заболевания кишечника и мочевыводящих путей, паралитическая кишечная непроходимость, токсический мегаколон, язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, миастения *gravis*.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, утрата осязания.

Со стороны зрения: паралич аккомодации, миопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ишемия миокарда.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, ксеростомия, атония кишечника, запор.

Со стороны мочевыводящей системы: атония мочевого пузыря.

Метациний в меньшей степени, чем атропин, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, поэтому реже вызывает побочные действия со стороны ЦНС и зрения.

Взаимодействие с другими препаратами

Уменьшают действие *холиномиметических* и *антихолинэстеразных средств*. Уменьшают ваготонические побочные эффекты наркотических средств (*морфина*).

■ Атропин

Атропина сульфат (*Atropini sulfatis*)

Многие производители 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Натуральный алкалоид, содержится в различных растениях семейства пасленовых. Применение в качестве спазмолитика см. стр. 34, при брадиаритмии — стр. 260, при отравлении фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) — стр. 938.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

С целью премедикации вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно взрослым 0,4–1 мл 0,1 % раствора, новорожденным и грудным детям с массой тела менее 5 кг — 40 мкг/кг, массой тела более 5 кг — 30 мкг/кг. Детям старше 1 года вводят 0,01 мг/кг (максимально 0,4 мг).

При наличии тахикардии дозу можно уменьшить.

При применении антихолинэстеразных средств (**неостигмина, пиридостигмина**) в качестве антидотов миорелаксантов предварительно вводят атропин в дозе 0,5–1,5 мг.

■ Метациний

Метацин (*Methacinum*)

Многие производители Таблетки 2 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Синтетический холинолитик, плохо проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры и оказывает преимущественно периферическое действие. Сильнее, чем атропин, подавляет секрецию желез и в меньшей степени воздействует на ЧСС и ширину зрачка.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

С целью премедикации вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно взрослым 1 (0,5–2) мл 0,1 % раствора.

Дроперидол

Дроперидол (*Droperidol*)

Многие производители 0,25 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 5 мл, флаконы 5 и 10 мл

Нейролептик группы бутирофенонов, нашел широкое распространение в качестве препарата для премедикации и компонента общей анестезии, а также противорвотного и противошокового средства. Обладает α -адреноблокирующей активностью (расширяет сосуды, снижает периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление). Противорвотное действие может сохраняться более 24 ч после введения препарата (не влияет на тошноту и рвоту вестибулярного генеза).

После премедикации дроперидолом у больных могут сохраняться чувство страха и тревоги, хотя они выглядят спокойными, поэтому дроперидол следует дополнить транквилизатором. В большой дозе дроперидол удлинняет время пробуждения после наркоза.

Методика нейролептаналгезии предусматривает сочетание с наркотическим анальгетиком (обычно **фентанилом**).

Показания

- Премедикация, поддержание анестезии.
- Обеспечение седативного эффекта и устранение тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций и в послеоперационном периоде.
- В психиатрической практике: психомоторное возбуждение, галлюцинации.
- Гипертонический криз, отек легких, прогрессирующая стенокардия и инфаркт миокарда (потенцирование обезболивания и противошоковое средство).

Противопоказания

Гиперчувствительность, экстрапирамидные расстройства, артериальная гипотензия.

Не применяют у детей младше 2 лет и при операции кесарева сечения.

Назначают беременным, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

При применении в составе премедикации: дисфория, сонливость, головокружение, депрессия, галлюцинации.

При применении в составе многокомпонентной анестезии: ларинго- и бронхоспазм, артериальная гипотензия (особенно в сочетании с фентанилом), парадоксальная гипертензивная реакция. Описано также более частое развитие послеоперационной дрожи.

В большой дозе дроперидол способствует развитию экстрапирамидных расстройств (псевдопаркинсонизм, дистония, акатизия, окулогирный криз), а также удлинению интервала QT на ЭКГ.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым 2,5–10 мг (1–4 мл 0,25 % раствора), детям старше 2 лет — 20–70 мкг/кг.

Для поддержания анестезии дозу подбирают индивидуально (вводят обычно по 2,5–5 мг по мере необходимости).

В послеоперационном периоде назначают взрослым по 2,5–5 мг (1–2 мл) внутримышечно через каждые 6 ч.

Глава 19

Средства для общей анестезии

Средства для общей анестезии разделяют на ингаляционные и неингаляционные.

Ингаляционные средства для общей анестезии

Ингаляционные средства для наркоза разделяют на летучие (легко испаряющиеся) жидкости и газообразные вещества. К газообразным веществам относятся **закись азота** (N_2O) и **циклопропан**, к летучим жидкостям — **эфир для наркоза**, **фторотан** (галотан), **метоксифлуран**, **энфлуран**, **изофлуран**, **десфлуран** и **севофлуран**. Циклопропан в настоящее время практически не применяют вследствие взрывоопасности; в 2000 году ВОЗ не рекомендовала дальнейшее широкое применение метоксифлурана из-за наличия не менее эффективных, но более безопасных средств. Сравнительная характеристика современных ингаляционных анестетиков представлена в таблице 19–1 на стр. 154.

Внимание! Ингаляционные средства для общей анестезии способны вызвать злокачественный гипертермический синдром! Для профилактики и лечения злокачественного гипертермического синдрома назначают **дантролен** (см. стр. 144).

Взаимодействие с другими препаратами

Ингаляционные анестетики усиливают гипотензивное действие **лабеталолола** (за счет депрессии миокарда; описано для **фторотана**).

Избегают применения **фторотана** у пациентов, получающих **изониазид** и **рифампицин** (из-за повышенного риска гепатотоксичности). При одновременном применении **энфлурана** и **изониазида** описано развитие печеночной недостаточности (чаще у пациентов с медленным типом ацетилирования изониазида).

Комбинация **фторотана** с **теофиллином** повышает вероятность развития сердечных аритмий (за счет повышения чувствительности миокарда к катехоламинам). Рекомендуют использовать другой ингаляционный анестетик, например, **энфлуран**.

Комбинация **фторотана** и **кетамина** может вызвать развитие артериальной гипотензии и снижение сердечного выброса (развивается через 2–3 мин и длится до 30 мин).

Энфлуран повышает нефротоксичность **аминогликозидов**.

Таблица 19–1. Сравнительная характеристика ингаляционных анестетиков

| Препарат | Раздражение слизистых | Миорелаксация | Влияние на гемодинамику | Недостатки | Преимущества |
|--------------|-----------------------|---------------|-------------------------|---|---|
| Закись азота | – | – | Минимальное | Недостаточная мощность, применяют чаще в комбинации | Малотоксична |
| Фторотан | – | + | ↓АД и ЧСС | Гепатотоксичен, повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, вызывает психомоторное возбуждение при введении в анестезию | Применяют для масочного наркоза; препарат выбора при бронхиальной астме |
| Энфлуран | – | + | ↓АД, ↑ЧСС | Гепатотоксичен (меньше, чем фторотан), угнетает функцию почек, повышает внутричерепное давление, избегают при эпилепсии | Препарат выбора у детей и при операции кесарева сечения |
| Изофлуран | + | + | ↓АД, ↑ЧСС | Гепатотоксичен (меньше, чем фторотан), угнетает функцию почек. Может вызвать «синдром обкрадывания» у больных ИБС | Препарат выбора при ишемии мозга; возможно использование для управляемой гипотензии |
| Десфлуран | + | + | ↓АД, ↑ЧСС | Не применяют для вводной анестезии у пациентов с ИБС, новорожденных и детей | Препарат выбора для введения в анестезию; отмечается быстрое пробуждение |
| Севофлуран | – | + | ↓АД, не влияет на ЧСС | Незначительно угнетает функцию почек; очень дорого | Препарат выбора для введения в анестезию; используют для масочного наркоза. Применяют при кесаревом сечении |

■ Закись азота

Самый широко используемый ингаляционный анестетик, обладает небольшой мощностью, применяется, в основном, в комбинации с *летучими анестетиками* или *опиоидами*. Не горит, не раздражает слизистые, не метаболизируется. Повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, увеличивает легочное сосудистое сопротивление, усиливает шунтирование справа налево. Увеличивает мозговой кровоток, может несколько повысить внутричерепное давление.

Не вызывает мышечной релаксации.

Увеличивает частоту дыхания, снижает дыхательный объем. Даже в небольших концентрациях снижает ответ

организма на гипоксию, поэтому после прекращения подачи анестетика необходимо продолжить подачу кислорода. Нецелесообразно применение закиси азота у пациентов с цианозом. Закись азота применяют в смеси с кислородом; концентрация кислорода должна составлять не менее 21 % (лучше — не менее 30 %).

В клинических концентрациях закись азота влияет на гемопоэз (может способствовать развитию анемии) и клетки нервной системы (может вызвать периферическую полинейропатию) за счет необратимого окисления атома кобальта и инактивации витамина В₁₂, а также нарушения действия фермента метионин-синтетазы; в то же время длительное воздействие следов закиси азота не оказывает подобного эффекта. Неясна роль закиси азота в развитии послеопе-

рационной тошноты и рвоты и побочных действий, обусловленных ее проникновением в заполненные газом или воздухом полости организма; противоречивы также сведения насчет влияния закиси азота на рост и развитие плода. Установлено, что применение закиси азота в объемной концентрации 75 % у пациента с пневмотораксом может привести к его увеличению в два раза в течение 10 минут; описано также нарушение слуха в послеоперационном периоде из-за накопления закиси азота в среднем ухе.

Закись азота не применяют в кардиохирургии во время проведения искусственного кровообращения и при операциях на сосудах головного мозга (способна уменьшить нейропротективное действие *тиопентала натрия* и *изофлурана*).

В высокой концентрации может вызвать рвоту, угнетение дыхания и смерть.

Для мононаркоза или в составе комбинированной анестезии применяют смесь закиси азота в концентрации 50–79 % и кислорода 21–50 %. Стадия анальгезии развивается через 2–3 минуты после начала подачи смеси, пробуждение наступает через 3–5 минут после прекращения ингаляции анестетика.

В субнаркотической дозе (закись азота : кислород в соотношении 50 : 50 %) применяют в акушерской практике, для обезболивания болезненных перевязок и манипуляций или в практике скорой помощи.

■ Эфир для наркоза

Обладает анальгетическим, наркотическим и миорелаксирующим эффектом, вызывает выраженную стимуляцию симпатoadренальной системы (в умеренной концентрации увеличивает производительность сердца, повышает артериальное давление и вызывает гипергликемию). Увеличивает также секрецию бронхиальных и слюнных желез, снижает тонус бронхиальной мускулатуры, раздражает слизистые верхних дыхательных путей (из-за чего может вызвать кашель, ларинго- и бронхоспазм) и ЖКТ (может вызвать тошноту, рвоту).

Дозу эфира увеличивают постепенно, начиная с 1 объемного % и повышая ее до 10–12 объемных % (иногда до 16–18 объемных %). Вдыхание эфира в дозе 2–4 объемных % вызывает анальгезию, 6–9 объемных % — поверхностный наркоз, 10–12 объемных % — глубокий наркоз. Наркотический сон развивается через 12–20 мин. Поддерживающая концентрация составляет 2–4 объемных %.

■ Фторотан

Галотан (Halothane)

Hoechst

Наркотан (Narcotan)

Lechiva

Обладает небольшой терапевтической шириной. Не горит, вызывает умеренную миорелаксацию. Не раздражает слизистую дыхательных путей и ЖКТ, не уве-

личивает секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Вызывает бронходилатацию, увеличивает легочную вентиляцию, но не повышает легочное сопротивление. Вызывает умеренную гипотензию и брадикардию (за счет повышения тонуса блуждающего нерва), повышает чувствительность миокарда к симпатомиметикам (применение *адреналина* и *норадреналина* на фоне анестезии фторотаном может спровоцировать развитие сердечной аритмии, даже при их добавлении к раствору местного анестетика).

Усиливает мозговой кровоток, несколько повышает внутричерепное давление (этот эффект можно предупредить, обеспечив гипервентиляцию до ингаляции фторотана).

Снижает тонус мускулатуры матки (в большей степени, чем галогенизированные эфиры), способствует развитию атонии матки. Допустимо применять при операции кесарева сечения, однако проникает через плаценту и может вызвать угнетение дыхания и сердечной деятельности плода. Проникает в грудное молоко.

Внимание! Фторотан обладает гепатотоксичностью (от повышения активности печеночных ферментов у 20–25 % пациентов до развития молниеносной печеночной недостаточности в 1:7000–1:30 000 случаев); противопоказано использование фторотана при порфирии.

Применяют для вводной и поддерживающей анестезии. Для вводной анестезии концентрацию постепенно повышают до 2–4 объемных % (у детей — до 1,5–2 объемных %), наркотический сон развивается через 3–4 мин, при этом возможно развитие выраженного возбуждения. Поддерживающая концентрация составляет 0,5–1,5 объемных %. Обычно применяют в комбинации с кислородом или кислородом и **закисью азота** (в этом случае требуются меньшие дозы фторотана).

■ Энфлуран

Этран (Ethrane)

Abbott

Вызывает быстрое наступление наркоза и быстрое пробуждение, не раздражает дыхательные пути. В некоторой степени уменьшает объем дыхания и увеличивает парциальное давление углекислого газа (больше в начале анестезии). Влияние на сердечный ритм отсутствует. Умеренное снижение артериального давления связано с вазодилатацией и уменьшением периферического сопротивления сосудов. Снижает потребление кислорода. В умеренной степени повышает внутричерепное давление (не следует предупреждать этот эффект путем предварительной гипервентиляции из-за усиления судорожной готовности), избегают применения при эпилепсии.

Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов (их дозу уменьшают на $\frac{1}{3}$; при длительных операциях дозу необходимо прогрессивно уменьшать). Миорелаксация не снимается прозеринном.

Неблагоприятное влияние на функцию печени проявляется в меньшей степени, чем у фторотана. До 2 % препарата метаболизируется в печени, образующийся при этом флуорид-ион вызывает легкое и преходящее угнетение функции почек. Вызывает дозозависимое снижение внутриглазного давления.

Не стимулирует выброс глюкокортикоидов, не влияет на уровень гормонов щитовидной железы.

Расслабляет миомерий, не влияет на внутриматочный кровоток, повышает проницаемость гистроплацентарного барьера. Не рекомендуют использовать при неосложненных родах. Энфлуран считают средством выбора при анестезии у детей и при операции кесарева сечения.

Для вводной анестезии концентрацию энфлурана постепенно повышают с 0,4 объемных % до 4,5 объемных %, концентрация для поддержания анестезии — 0,5–3 объемных % (обычно в комбинации с **закисью азота** и кислородом). Наркоз развивается через 7–10 мин.

■ Изофлуран

Аэран (Aerane)

Baxter

Форан (Forane)

Abbott

Изомер энфлурана, обладает иными физико-химическими свойствами. Угнетает дыхание, как и другие ингаляционные анестетики, способствует раздражению верхних дыхательных путей, в то же время оказывает бронходилатирующее действие. В начале вводной анестезии возможно снижение артериального давления. Применение в комбинации с **закисью азота** позволяет уменьшить необходимую концентрацию изофлурана и снизить риск развития артериальной гипотензии.

Изофлуран можно использовать для управляемой гипотензии (в отличие от нитропрусида натрия, он не повышает легочное шунтирование и не способствует развитию стрессорной реакции в ответ на гипотензию).

Не влияет на сердечный ритм. Может вызвать синдром обкрадывания у больных ишемической болезнью сердца.

Вызывает умеренную миорелаксацию, потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов (их дозу следует уменьшить). Как и другие галогенизированные анестетики, расслабляет миомерий.

Повышает мозговой кровоток и внутричерепное давление (этот эффект можно предупредить, наладив гипервентиляцию), однако благодаря благоприятному влиянию на метаболизм мозга изофлуран считают препаратом выбора при сопутствующей ишемии мозга.

Снижает почечный и печеночный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез. Неблаго-

приятное влияние на функцию печени проявляется в меньшей степени, чем у фторотана.

Для вводной анестезии концентрацию постепенно повышают с 0,5 до 3 объемных %, наркоз развивается через 7–10 мин. Поддерживающая доза при применении без закиси азота составляет 1,5–3,5 объемных %, с **закисью азота** — 1–2,5 объемных %. При операции кесарева сечения рекомендуют поддерживать концентрацию 0,5–0,75 объемных % в комбинации с **закисью азота**.

■ Десфлуран

Супран (Suprane)

Ohmeda

Отличается быстрым пробуждением. Вызывает депрессию дыхания подобно другим ингаляционным анестетикам, может вызвать раздражение слизистой дыхательных путей (с развитием кашля, апноэ, ларингоспазма), повышает бронхиальную секрецию. Едкость не позволяет использовать его для масочного наркоза.

Не влияет на чувствительность миокарда к катехоламинам. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление; центральное венозное давление и давление в легочной артерии несколько повышаются. В большой дозе может вызвать повышение частоты сердечных сокращений. Не применяют для вводной анестезии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Повышение концентрации десфлурана вызывает дозозависимое снижение артериального давления.

Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

В большой дозе вызывает повышение внутричерепного давления. Уменьшает потребность мозга в кислороде.

Не влияет на функцию почек и печени. Не рекомендован для применения в качестве вводной анестезии у новорожденных и детей (из-за способности вызывать раздражение верхних дыхательных путей); применяют для поддержания анестезии.

Концентрация для вводной анестезии составляет 3 объемных %, повышают ее на 0,5–1 объемный % через каждые 2–3 вдоха до окончательной концентрации 4–11 объемных %. Наркоз развивается через 2–4 мин. Поддерживающая концентрация составляет 5,2–10 объемных % (2,5–8,5 объемных % в комбинации с **закисью азота**). После вводного наркоза **тиопенталом натрия** или **пропофолом** поддерживающая доза — 3,6–7,3 объемных % (в комбинации с закисью азота или без нее). Максимальная концентрация — 17 объемных %.

■ Севофлуран

Севоран (Sevoran)*

Abbott

* В США представлен под торговым названием **Ультан (Ultane)**.

Отличается быстрым пробуждением, может потребоваться раннее обезболивание. Не раздражает верхние дыхательные пути, не требует применения специальных средств для премедикации. Препарат выбора для введения в анестезию; возможно использование для масочного наркоза. Во время введения в анестезию может вызвать кашель, задержку дыхания, возбуждение (у детей), ларингоспазм (в 5–6 % случаев). Как и другие галогенизированные анестетики, вызывает депрессию дыхания и устраняет бронхоспазм.

Вызывает дозозависимую депрессию миокарда, снижает артериальное давление (но в меньшей степени, чем другие анестетики). Не влияет на чувствительность миокарда к катехоламинам, не повышает частоту сердечных сокращений.

Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Вызывает незначительное повышение мозгового кровотока и внутричерепного давления, снижает потребность мозга в кислороде.

Не влияет на функцию печени, незначительно снижает почечный кровоток, нарушает концентрационную способность почек.

Применяют для анестезии при кесаревом сечении.

Ингаляция в концентрации до 8 объемных % приводит к наступлению анестезии у взрослых и детей в течение до 2 минут. Поддерживающая концентрация — 0,5–3 объемных % (в комбинации с **закисью азота** или без нее).

Из-за дороговизны применяют, в основном, в виде низко-поточковой анестезии.

Неингаляционные средства для общей анестезии

В качестве средств для неингаляционной анестезии применяют **барбитураты** сверхкороткого действия, **бензодиазепины**, **наркотические анальгетики**, а также **кетамин**, **пропофол**, **этоmidат** и **натрия оксибутират**. Сравнительная характеристика некоторых неингаляционных анестетиков представлена в таблице 19–2.

Таблица 19–2. Сравнительная характеристика внутривенных анестетиков (Barash P. G., Cullen B. F., Stoelting R. K., 2006)

| Препарат | Доза для вводной анестезии, мг/кг | Начало действия, с | Продолжительность действия, мин | Возбуждение | Боль при инъекции | Частота сердечных сокращений | Артериальное давление |
|--------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------|-------------------|------------------------------|-----------------------|
| Тиопентал | 3–6 | менее 30 | 5–10 | + | 0/+ | ↑ | ↓ |
| Метогекситал | 1–3 | менее 30 | 5–10 | ++ | + | ↑ | ↓ |
| Мидазолам | 0,2–0,4 | 30–90 | 10–30 | 0 | 0 | 0 | 0/↓ |
| Диазепам | 0,3–0,6 | 45–90 | 15–30 | 0 | +++ | 0 | 0/↓ |
| Лоразепам | 0,03–0,06 | 60–120 | 60–120 | 0 | ++ | 0 | 0/↓ |
| Кетамин | 1–2 | 45–60 | 10–20 | + | 0 | ↑ | ↑ |
| Пропофол | 1,5–2,5 | 15–45 | 5–10 | + | ++ | 0/↓ | ↓ |
| Этомидат | 0,2–0,3 | 15–45 | 12–13 | +++ | +++ | 0 | 0 |

тики, а также **кетамин**, **пропофол**, **этоmidат** и **натрия оксибутират**. Сравнительная характеристика некоторых неингаляционных анестетиков представлена в таблице 19–2.

Барбитураты

Барбитураты применяют главным образом для вводной и кратковременной анестезии. Для длительной анестезии их применение не показано из-за слабых анестетических свойств и небольшой терапевтической широты. Кумулируют; из-за длительного метаболизма эффект последствия может сохраняться до 24 ч.

Тиопентал натрия снижает внутричерепное давление; его применяют также при эпилепсии *grand mal* и эпилептическом статусе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, бронхиальная астма и астматический статус, нарушение функции печени и почек, порфирия, снижение сократительной функции миокарда, шок и коллаптоидное состояние, тяжелая анемия, миастения, микседема, болезнь Аддисона.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Метогекситал — безопасность использования у детей не установлена. Допустимо применение при операции кесарева сечения.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, аритмия, артериальная гипотензия за счет периферической вазодилатации, тромбозов.

Со стороны органов дыхания: угнетение и остановка дыхания, ларинго- и бронхоспазм, кашель.

Со стороны ЦНС: делирий, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе.

Другие: аллергические реакции (крапивница, зуд, анафилактический шок), спазм и тромбоз при внутривенном введении (необходимо ввести

лидокаин, папаверин, назначить гепарин). **Метогекситал** раздражает вену.

Взаимодействие с другими препаратами

Аналгетические (субнаркотические) дозы *кетамина* противодействуют наркотическому эффекту барбитуратов для наркоза.

Наркотические анальгетики и *пробенецид* потенцируют наркотическое действие барбитуратов (при этом выше риск остановки дыхания).

Включение *фенотиазинов* в премедиацию может вызвать психомоторное возбуждение и артериальную гипотензию; избегают включения в премедиацию *прометазина* (*дипразина*, *пипольфена*); остальные фенотиазины применяют с осторожностью.

■ Тиопентал натрия

Пентотал (Pentothal)

Abbott Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Тиопентал натрия (Thiopental Sodium)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Тиобарбитурат, обладает противосудорожной активностью, снижает церебральный кровоток, метаболизм головного мозга и внутричерепное давление. Способствует высвобождению гистамина.

Дозировка и применение

Для внутривенного наркоза ▶

Применяют обычно в виде 2,5 % раствора. Начало действия отмечают через 15–25 с (несколько больше у пожилых и пациентов с гиповолемией). Взрослым вводят однократно в дозе 3–4 мг/кг или 25–75 мг в качестве тест-дозы, затем по 50–100 мг с интервалами 30–40 с до достижения клинического эффекта. Разовая доза обычно не превышает 1 г. Длительность наркотического сна составляет около 7 мин (не более 20 мин), однако в конце наркоза пациент может реагировать на болевые раздражители.

Для проведения вводного наркоза без предшествующей премедиации новорожденным вводят 3–4 мг/кг, детям в возрасте от 1 до 12 месяцев — 5–8 мг/кг, 1–12 лет — 5–6 мг/кг. После адекватной премедиации используют меньшие дозы тиопентала натрия.

Для купирования судорог ▶

Вводят 75–250 мг, при передозировке местных анестетиков — 125–250 мг. Доза для детей составляет 1,5–3 мг/кг. При необходимости введение препарата повторяют в той же дозе.

■ Метогекситал

Бриетал (Brietal)

Lilly Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 100 и 500 мг

Оксибарбитурат, мощнее, чем тиопентал натрия, и отличается более скорым пробуждением. В обычной дозе не влияет на функцию печени. Обладает эпилептиформной активностью, поэтому в премедиацию следует включать **бензодиазепины**.

Дозировка и применение

Для индукции анестезии вводят взрослым 50–120 мг (в среднем 70 мг) в виде 1 % раствора (5–12 мл), детям — 1–1,5 мг/кг. Продолжительность наркоза составляет 5–7 мин.

Для поддержания анестезии вводят по 20–40 мг (2–4 мл 1 % раствора) через каждые 4–7 мин или проводят непрерывную внутривенную инфузию 0,2 % раствора со скоростью 3 мл/мин (1 капля в секунду). В качестве сред для разведения используют 5 % раствор глюкозы или 0,9 % раствор натрия хлорида. При продолжительном хирургическом вмешательстве дозу анестетика снижают.

Бензодиазепины

В качестве средств для премедиации, а также вводного и основного (многокомпонентного) наркоза используют **диазепам** и **мидазолам**. Они вызывают угнетение сознания, умеренную мышечную релаксацию, потенцируют действие других наркотических средств, однако сами не обладают обезболивающим эффектом, поэтому требуют одновременного применения наркотического анальгетика (методика атаралгезии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома.

Осторожно используют при шоке, выраженном нарушении водно-электролитного баланса, а также при алкогольной интоксикации с нарушением витальных функций.

Побочные действия

Возможно развитие артериальной гипотензии.

Диазепам — боль в месте введения (необходимо использовать крупную вену).

Внимание! Внутривенное введение может вызвать угнетение и остановку дыхания, поэтому допустимо только в присутствии обученного персонала и средств для проведения искусственной вентиляции легких.

■ Диазепам

Апаурин (Aparin)

КРКА Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Валиум (Valium)

Roche Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Диазепам (Diazepam)

Многие производители Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Диазепекс (Diazepex)

Grindex Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Реланиум (Relanium)

Polfa Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Седуксен (Seduxen)

Gedeon Richter Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл

Сибазон (Sibazonum)Многие Р-р для инъекций 10 мг/ампула 2 мл
производители

Транквилизатор с седативным и центральным миорелаксирующим действием, вызывает длительную постнаркозную седацию.

Внимание! Не следует смешивать раствор диазепама с другими средствами в одном шприце.

Дозировка и применение

В качестве премедикации ▶

Вводят внутримышечно за 30–60 мин до операции взрослым — 10–20 мг, детям старше 6 месяцев — 0,2–0,3 мг/кг.

В качестве вводного наркоза ▶

Вводят внутривенно взрослым 10–20 мг, детям — 0,3–0,5 мг/кг. Поддерживающая доза составляет 0,05–0,1 мг/кг (10 мг).

■ Мидазолам**Дормикум (Dormicum)**

Roche, Egis 0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 и 3 мл

Фулсед (Fulsed)

Ranbaxy 0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл и флакон 5 и 10 мл

Первый водорастворимый бензодиазепин короткого действия.

Внимание! Мидазолам в 3–4 раза сильнее диазепама. Из-за риска развития осложнений со стороны сердечно-легочной системы за пациентами, у которых используют мидазолам, требуется тщательное наблюдение.

Дозировка и применение

В качестве премедикации ▶

Вводят внутримышечно за 30–60 мин до анестезии взрослым 5 мг (0,07–0,1 мг/кг), пожилым — 2,5 мг, детям — 0,08–0,2 мг/кг. Одновременное назначение М-холинолитиков (атропина) и наркотических анальгетиков требует снижения дозы.

В качестве вводной анестезии ▶

При отсутствии премедикации вводят внутривенно 0,3 мг/кг (пожилым — 0,1–0,2 мг/кг), детям — 0,15 мг/кг. При недостаточном эффекте через 2 мин дозу повышают на 25 %. Может потребоваться введение дозы до 0,6 мг/кг.

После адекватной премедикации доза составляет 0,2 мг/кг (у пожилых — 0,15 мг/кг).

В качестве основного наркоза ▶

Для поддержания анестезии вводят при появлении признаков пробуждения дозу, на 25 % превышающую начальную.

Существует методика непрерывного введения мидазолама в сочетании с анальгетиками: в сочета-

нии с **опиоидом** скорость инфузии составляет 0,03–0,1 мг/кг/ч, с **кетамин** — 0,03–0,3 мг/кг/ч.

Детям в сочетании с **кетамин** вводят внутримышечно в дозе 0,15–0,2 мг/кг.

Для седации при проведении исследований ▶

Взрослым вводят внутривенно болюсно в разведении 2 мг (пожилым — 1–1,5 мг), затем при недостаточном эффекте — по 0,5–1 мг через каждые 2 мин. Обычная доза составляет 2,5–7,5 мг (0,07 мг/кг), у пожилых (старше 60 лет) и ослабленных, а также у пациентов, которым одновременно назначают наркотические средства, доза составляет 1–2 мг.

Детям вводят внутримышечно 0,1–0,15 мг/кг, при необходимости дозу повышают до 0,5 мг/кг (но не более 10 мг).

При необходимости вводят детям внутривенно болюсно: в возрасте от 6 месяцев до 5 лет — 0,05–0,1 мг/кг (при необходимости до 0,6 мг/кг, но не более 6 мг), 6–12 лет — 0,025–0,05 мг/кг (до 0,4 мг/кг, но не более 10 мг). У подростков старше 12 лет дозы те же, что и у взрослых. Применение у детей младше 6 месяцев требует тщательного подбора дозы из-за повышенного риска развития обструкции дыхательных путей и гиповентиляции.

Для седации при проведении интенсивной терапии и ИВЛ ▶

Взрослым первоначально вводят по 1–2,5 мг в течение 20–30 с с интервалом 2 мин (обычно начальная доза составляет 0,2–0,3 мг/кг, но не более 15 мг), затем налаживают инфузию со скоростью 0,03–0,2 мг/кг/ч. Крайне тяжелым пациентам с дегидратацией, вазоконстрикцией и гипертермией нагрузочную дозу не вводят.

Детям налаживают внутривенную инфузию с первоначальной скоростью 0,05–0,2 мг/кг/ч в течение 2–3 мин, затем переходят на поддерживающую дозу 0,06–0,12 мг/кг/ч.

Новорожденным с гестационным возрастом менее 32 недель проводят инфузию со скоростью 0,03 мг/кг/ч, с гестационным возрастом старше 32 недель — 0,06 мг/кг/ч. Нагрузочную дозу у новорожденных не применяют.

Антидот бензодиазепинов**■ Флумазенил****Анексат (Anexate)**

Roche 0,01 % р-р для инъекций: ампула 5 и 10 мл

Конкурентный блокатор бензодиазепиновых рецепторов, быстро (в течение 1–2 мин) купирует центральные эффекты их агонистов: нейтрализует снотворно-седативное действие и восстанавливает самостоятельное дыхание. Обладает слабой противосудорожной активностью, однако резкое прекращение действия бензодиазепинов у больных эпилепсией может спровоцировать развитие приступа судорог.

Показания

Устранение действия бензодиазепинов при их применении и передозировке.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют у пациентов, у которых бензодиазепины применяли по жизненным показаниям (например, при *status epilepticus*). Осторожно назначают при эпилепсии (особенно при длительном приеме бензодиазепинов) и черепно-мозговой травме.

Не используют для купирования бензодиазепиновой абстиненции.

Безопасность применения во время беременности и у детей младше 1 года не установлена.

Побочные действия

Прилив крови к лицу, сердцебиение при быстром внутривенном введении, судороги (при наличии эпилепсии в анамнезе), симптомы бензодиазепиновой абстиненции (беспокойство, тремор, оглушенность, токсический психоз, судороги). У больных с черепно-мозговой травмой возможно повышение внутричерепного давления.

Внимание! Спустя 1 ч после введения флумазенила возможен эффект реседации.

Взаимодействие с другими препаратами

Флумазенил блокирует действие небензодиазепиновых агонистов на бензодиазепиновые рецепторы (например, *зопиклона*). Не отмечено взаимодействия с *алкоголем*.

Дозировка и применение

В анестезиологической практике ▶

Вводят внутривенно струйно в начальной дозе 0,2 мг в течение 15 с, при необходимости повторяют введение по 0,1 мг через каждые 60 с до общей дозы 1 мг (обычная доза составляет 0,3–0,6 мг). Эффект развивается через 1 мин, достигает максимума через 6–10 мин и длится 30–40 мин (увеличивается при нарушении функции печени).

Можно наладить внутривенную инфузию со скоростью 0,5–1 мкг/кг/мин (максимально 3 мг/ч).

В токсикологии ▶

Вводят внутривенно струйно в начальной дозе 0,3 мг в течение 15 с, при необходимости повторяют введение по 0,1 мг через каждые 60 с до общей дозы 2 мг. При отравлении бензодиазепинами длительного действия возможно введение флумазенила повторно струйно или в виде инфузии со скоростью 0,1–0,4 мг/ч.

Детям старше 1 года начальная доза составляет 0,01 мг/кг (не более 0,2 мг), максимальная — 0,05 мг/кг (1 мг).

Наркотические анальгетики

Наркотические агонисты используют в качестве анальгетического компонента анестезии в комбинации с ингаляционными и неингаляционными анестетиками. Чаще всего применяют **фентанил** и его производные (см. таблицу 19–3); можно использовать также **морфин**, **тримеперидин** (промедол) и другие средства. Их также применяют для обезболивания в послеоперационном периоде (в палате пробуждения); подробнее об этих препаратах см. стр. 3.

Антидоты наркотических анальгетиков см. стр. 10.

Таблица 19–3. Наркотические анальгетики, наиболее часто применяемые в анестезиологической практике

| Препарат | Начало действия, мин | Продолжительность действия | Эквивалентные дозы, мг |
|--------------|----------------------|--|------------------------|
| Фентанил | 7–8 | 1–2 ч | 0,1–0,2 |
| Суфентанил | 1,3–3 | 1–2 ч | 0,01–0,04 |
| Альфентанил | 1–2 | 10 мин | 0,4–0,8 |
| Ремифентанил | Немедленное | Действие прекращается через 5–10 мин после окончания инфузии | – |

Противопоказания

Гиперчувствительность, анестезия при родах и операции кесарева сечения (до пережатия пуповины).

Фентанил осторожно назначают при бронхиальной астме.

Применение у детей

Фентанил — безопасность применения у детей младше 2 лет не установлена.

Суфентанил — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

Альфентанил — не рекомендован у детей младше 12 лет.

Ремифентанил — не рекомендован у детей младше 1 года (не применяют у детей младше 12 лет в кардиохирургии и для вводного наркоза).

Побочные действия

Угнетение дыхания, ригидность мышц (в т.ч. дыхательных), миоклонические судороги, брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, головкружение, *редко* — ларингоспазм, аллергические реакции, угнетение дыхания в послеоперационном периоде.

Внимание! Из-за высокого риска угнетения и остановки дыхания допустимо применение только обученным персоналом и при наличии средств для проведения искусственной вентиляции легких.

■ Фентанил

Фентанил (Fentanyl)

Многие производители 0,005 % р-р для инъекций: ампула 2 и 10 мл

Сублимаз (Sublimaze)

Janssen-Cilag 0,005 % р-р для инъекций: ампула 2 и 10 мл

Дозировка и применение

В качестве премедикации ▶

Вводят внутримышечно за 30 мин до анестезии взрослым — 0,05–0,1 мг, детям — 0,002 мг/кг.

В качестве компонента общей анестезии ▶

Вводят внутривенно (в комбинации с **закисью азота** или **пропофолом**) взрослым по 0,05–0,2 мг через каждые 20–30 мин (вводят повторно при появлении признаков стресса или пробуждения), с увеличением дозы выведение фентанила замедляется.

Детям 2–12 лет при сохраненном спонтанном дыхании вводят внутривенно 0,003–0,005 мг/кг, при появлении признаков стресса или пробуждения повторяют введения по 0,001 мг/кг.

При проведении ИВЛ детям 2–12 лет вводят первоначально 0,015 мг/кг, затем (при появлении признаков стресса или пробуждения) по 0,003–0,005 мг/кг.

При проведении анестезии «без стресса» (при операциях на открытом сердце) вводят 0,02–0,05 мг/кг, затем при необходимости (при появлении признаков стресса или пробуждения) повторяют введение в дозе от 0,025 мг/кг до половины начальной дозы.

Нейролептаналгезия ▶

Классическая методика предусматривает введение больших доз фентанила (0,004 мг/кг) и **дроперидола** (0,2 мг/кг). Обычно взрослому в качестве начальной дозы вводят 6 мл 0,005 % р-ра фентанила и 6 мл 0,25 % р-ра дроперидола. В комбинации с **закисью азота** или тотальной внутривенной анестезией (например, **пропофолом**) используют меньшие дозы (2–4 мл 0,005 % р-ра фентанила + 2–4 мл 0,25 % р-ра дроперидола).

Для послеоперационного обезболивания (в палате пробуждения) ▶

Вводят 0,05–0,1 мг внутримышечно, при необходимости дозу повторяют через 1–2 ч.

■ Суфентанил

Суфента (Sufenta)

Janssen-Cilag 0,005 % р-р для инъекций: ампула 1, 2 и 5 мл

В 5–10 раз сильнее фентанила, обладает более сильным гипно-седативным действием. Кроме того, в сравнении с фентанилом отмечают более скорое начало действия, большую стабильность гемодинамики и раннюю возможность для экстубации.

Дозировка и применение

Внимание! Во избежание передозировки у пациентов с ожирением дозу рассчитывают на «идеальную» массу тела.

В качестве компонента общей анестезии ▶

Дозу 0,3–1 мг/кг вводят за 1–3 мин до ларингоскопии для снижения рефлекторного ответа на интубацию трахеи.

Скорость продолжительной инфузии составляет 0,3–1 мг/кг/ч.

Общая доза у пациентов, подвергающихся общей анестезии длительностью менее 2 ч с применением **закиси азота** и ИВЛ, составляет 1–2 мг/кг (ожидаемая длительность анестезии — 1–2 ч). Поддерживающая доза — 10–25 мкг (при появлении признаков стресса или пробуждения).

При ожидаемой длительности анестезии от 2 до 8 ч и более травматичных вмешательствах общая доза составляет 2–8 мг/кг, поддерживающая доза — 10–50 мкг (при появлении признаков стресса или пробуждения).

Общая высокая доза для анестезии «без стресса» (в кардиохирургии и нейрохирургии при операциях в положении пациента сидя) — 8–30 мг/кг (в сочетании со 100 % кислородом, **миорелаксантами** и искусственной вентиляцией легких), вызывает общую анестезию без дополнительных средств для наркоза. Дозы свыше 25 мг/кг обеспечивают полную блокаду симпатического ответа на хирургический стресс, включая высвобождение катехоламинов. Поддерживающая доза составляет 25–50 мкг (при появлении признаков стресса или пробуждения).

Детям старше 12 лет при кардиохирургических вмешательствах вводят 10–25 мг/кг в сочетании со 100 % кислородом. Поддерживающая доза составляет 25–50 мкг.

■ Альфентанил

Рапифен (Rapifen)

Janssen-Cilag 0,05 % р-р для инъекций: ампула 2 и 10 мл
0,5 % р-р: ампула 1 мл (для применения в интенсивной терапии; вводят в разведении)

В 5 раз слабее фентанила, при этом длительность действия на $\frac{1}{3}$ короче (имеет преимущество в амбулаторной анестезиологии). Чаще развивается артериальная гипотензия и брадикардия. В меньшей степени кумулирует, чем фентанил. Основной недостаток препарата — дороговизна.

Эритромицин может замедлить метаболизм альфентанила и усилить его действие. Хронический алкоголизм может способствовать развитию устойчивости к действию альфентанила.

Дозировка и применение

Внимание! Во избежание передозировки у пациентов с ожирением дозу рассчитывают на «идеальную» массу тела.

В качестве компонента общей анестезии ▶

При сохраненном спонтанном дыхании начальная доза составляет 0,5 мг (вводят в течение 30 с), в качестве поддерживающей дозы вводят по 0,25 мг (при появлении признаков стресса или пробуждения).

При проведении ИВЛ начальная доза составляет 30–50 мкг/кг, поддерживающая — 15 мкг/кг (вводят при появлении признаков стресса или пробуждения). Можно вводить препарат в виде продолжительной инфузии: начальную дозу 50–100 мкг/кг вводят болюсно в течение 10 мин, скорость поддерживающей инфузии составляет 0,5–1 мкг/кг/мин. Инфузию прекращают за 10–15 мин до завершения операции.

У пожилых и ослабленных пациентов дозу снижают.

В практике интенсивной терапии (у пациентов на ИВЛ) ▶

Для анальгезии и синхронизации пациента с респиратором в качестве начальной дозы вводят до 5 мг (раздельными болюсами с интервалом 10 мин до получения эффекта; в этот период возможно снижение артериального давления и развитие брадикардии), затем проводят продолжительную инфузию со скоростью 0,5–10 мг/ч (в среднем, 2 мг/ч). При проведении болезненных манипуляций дополнительно вводят по 0,5–1 мг. Длительность инфузии — до 4 суток.

■ Ремифентанил

Ултива (Ultiva)

Glaxo

Порошок лиоф. для инъекций
флаконы 1, 2 и 5 мг

Производное фентанила ультракороткого действия, в клинической практике с 1996 года. Имеет эфирную структуру, которая обуславливает быструю инактивацию препарата холинэстеразами крови и тканей. Не кумулирует (длительность инфузии практически не влияет на скорость пробуждения). Безопасен при нарушении функции почек и печени, нарушение функции почек и печени не требует изменения дозы.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Не рекомендован для использования в качестве единственного средства для анестезии; при сочетанном применении с *тиопенталом*, *пропофолом*, *изофлураном* их дозу следует уменьшить на $1/4$.

Не показан для регионарного введения (эпидурального, интратекального).

Дозировка и применение

Внимание! Во избежание передозировки у пациентов с ожирением дозу рассчитывают на «идеальную» массу тела.

В качестве компонента общей анестезии ▶

Режимы дозирования ремифентанила представлены в таблице 19–4. Доза у детей аналогична дозе для взрослых. У пожилых (старше 65 лет) дозу уменьшают вдвое.

Таблица 19–4. Режимы дозирования ремифентанила в качестве компонента общей анестезии

| | Продолжительная внутривенная инфузия, мкг/кг/мин | Доза для дополнительного внутривенного введения, мкг/кг ¹ |
|---|--|--|
| Введение в анестезию² | 0,5–1 | – |
| Поддерживающая анестезия | | |
| Закись азота (66 %) | 0,4 (0,1–2) | 1 |
| Изофлуран (0,4–1,6 МАК ³) | 0,25 (0,05–2) | 1 |
| Пропофол (100–200 мкг/кг/мин) | 0,25 (0,05–2) | 1 |
| Послеоперационное обезболивание (в палате пробуждения) | 0,1 (0,025–0,2) | – |

¹При появлении признаков стресса или пробуждения.

²В сочетании с гипнотиком. Интубацию трахеи можно выполнять через 8 мин после начала инфузии ремифентанила.

³МАК для изофлурана составляет 1,15 объемных %, обеспечивает отсутствие защитной реакции на болевые раздражители у 50 % пациентов.

Для приготовления раствора растворяют содержимое флакона в воде для инъекций, 0,45 и 0,9 % растворах натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы до концентрации 20–250 мкг/мл (обычно — 100 мкг/мл, растворяют 5 мг в 50 мл растворителя). Рекомендуют использовать готовый к применению раствор в течение 24 ч.

Введение ремифентанила прекращают с наложением последнего кожного шва.

Внимание! Прекращение работы дозатора с ремифентанилом приводит к быстрому прекращению обезболивания.

Перед прекращением введения ремифентанила рекомендуют ввести другой анальгетик.

В практике интенсивной терапии (у пациентов на ИВЛ) ▶

Начальная скорость введения обычно составляет 6–9 мкг/кг/ч. Скорость инфузии меняют в зависимости от эффекта с интервалом 5 мин на 1,5 мкг/кг/ч. Болюсное введение не рекомендуют. Средняя скорость составляет 15 мкг/кг/ч, максимальная (при проведении болезненных манипуляций) — 45 мкг/кг/ч.

Если после достижения адекватной анальгезии седативный эффект недостаточен, дополнительно на-

значают инфузию гипнотика: **пропофола** (болюс до 0,5 мг/кг, затем инфузия 0,5 мг/кг/ч, максимально до 4 мг/кг/ч) или **мидазолама** (болюс до 0,03 мг/кг, затем инфузия 0,03 мг/кг/ч, максимально до 0,2 мг/кг/ч).

Агонисты α_2 -адренорецепторов

■ Дексмететомидин

Предекс (Precedex)

Abbott

Р-р для инъекций 100 мкг/мл
флакон 2 мл

Селективный агонист α_2 -адренорецепторов короткого действия, близок по строению к клонидину (клофелину). Обладает выраженным седативным эффектом и умеренной анальгетической активностью, не вызывает угнетения дыхания. Метаболизируется в печени реакцией глюкуронизации (ингибиторы и индукторы микросомальных ферментов не влияют на метаболизм препарата), неактивные метаболиты выводятся с мочой.

При использовании дексмететомидина можно уменьшить дозу одновременно применяемых опиоидов во время операции и в послеоперационном периоде. После прекращения инфузии сознание обычно полностью возвращается к пациенту в течение 5–10 минут.

Показания

Седация больных на ИВЛ в отделениях интенсивной терапии (перевод на самостоятельное дыхание и экстубацию можно осуществлять без прекращения инфузии препарата), в настоящее время внедрен в анестезиологическую практику.

Противопоказания

Осторожно применяют у пациентов с АВ блокадой высокой степени и нарушением функции левого желудочка.

Безопасность применения во время беременности не установлена (применяют только если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода), не рекомендуют использовать для седации во время родов и операции кесарева сечения.

Не рекомендован для детей и подростков младше 18 лет.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, кратковременная артериальная гипертензия (на этапе введения нагрузочной дозы, обычно достаточно снижения скорости введения препарата), тошнота и рвота, брадикардия, лихорадка, гипоксия, тахикардия, анемия.

При быстром внутривенном введении препарата описано развитие резкой брадикардии и остановки работы синусового узла. Нежелательное урежение сердечного ритма можно предотвратить предварительным введением М-холинолитиков (например, **атропина**).

После длительного применения (свыше 24 ч) и внезапного прекращения инфузии возможно развитие синдрома отмены (аналогичного таковому при отмене клонидина): нервозность, жажда, головная боль, повышение концентрации катехоламинов в крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Нагрузочная доза составляет 1 мкг/кг (вводят ее в течение 10 минут), затем продолжают инфузию со скоростью 0,2–0,7 мкг/кг/ч, титруя в зависимости от желаемого эффекта. Инфузию обычно продолжают не более 24 ч. Нет необходимости в снижении скорости введения перед экстубацией.

При одновременном применении седативных средств, гипнотиков, анестетиков и опиоидов может потребоваться снижение дозы дексмететомидина.

Другие средства для неингаляционного наркоза

■ Кетамин

Калипсол (Calypsol)

Gedeon Richter

5 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

Кеталар (Ketalar)

Pfizer

1 % р-р для инъекций: флакон 20 мл

5 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

10 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

Кетамин (Ketamine)

Многие

производители

5 % р-р для инъекций: ампулы 2 мл

Производное фенциклидина. Считают, что кетамин оказывает действие преимущественно путем антагонизма к N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторам и, кроме того, подавляет нейрональные натриевые (оказывая незначительное местноанестезирующее действие) и кальциевые каналы (вызывая церебральную вазодилатацию).

Анальгетический эффект обусловлен также влиянием на «сигма»-опиатные рецепторы. Оказывает чрезмерное возбуждающее действие на лимбическую систему (устраняется бензодиазепинами).

Стимулирует сердечно-сосудистую систему (поэтому применяют у пациентов в состоянии шока), оказывает незначительное влияние на функцию печени, почек и иммунную систему.

Противопоказания

Нарушение мозгового кровообращения, преэклампсия, эклампсия, алкоголизм, эпилепсия у детей.

Осторожно применяют при наличии артериальной гипертензии.

Побочные действия

Артериальная гипертензия, тахикардия, сердечная аритмия, слюнотечение, тошнота, одышка, угнетение дыхания, мышечная ригидность, повышение мышечной

активности, спазм дыхательной мускулатуры, нистагм. В период выхода из наркоза возможно развитие психотических расстройств (галлюцинаций, психомоторного возбуждения, дезориентации, психоза).

Неблагоприятные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы можно уменьшить одновременным применением **дроперидола**. Психотические расстройства предотвращают введением **бензодиазепинов**.

Взаимодействие с другими препаратами

Кетамин может усилить эффект *миорелаксантов* и увеличить длительность миорелаксации. Он обладает антагонизмом к гипнотическому эффекту *тиопентала*; в свою очередь, *барбитураты* и *алкоголь* удлиняют время пробуждения.

При одновременном применении кетамина и *фторотана* возможно уменьшение сердечного выброса, артериального давления и частоты сердечных сокращений (эффект развивается через 2–3 мин и длится до 30 мин). Фторотан блокирует стимулирующий эффект кетамина на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание кетамина и *теофиллина* может спровоцировать развитие судорог.

Прием *гормонов щитовидной железы* усиливает влияние кетамина на сердечно-сосудистую систему и может вызвать тахикардию и артериальную гипертензию.

Дозировка и применение

Анестезия развивается через 1–2 мин и длится 10–20 мин (сознание может вернуться раньше, на этапе пробуждения возможен словесный контакт, но пациенты о нем не помнят из-за ретроградной амнезии).

Внимание! Не следует применять кетамин в качестве мононаркоза.

Для премедикации лучше всего назначать бензодиазепин (**диазепам** в дозе 0,2 мг/кг) и **дроперидол** (0,08 мг/кг). Назначение наркотического анальгетика необходимо, а учитывая риск угнетения дыхания — целесообразно. У пациентов с повышенной возбудимостью миокарда, склонностью к тахикардии и аритмии из премедикации следует исключить **атропин**, однако при повышенной секреции в полости рта введение кетамина способствует развитию ларингоспазма.

Доза кетамина для вводной внутривенной анестезии составляет у взрослых 1–4,5 мг/кг (обычно 150 мг), у детей — 0,5–4 мг/кг. Вводят препарат медленно (в течение 60 с); быстрое внутривенное введение может вызвать угнетение дыхания и чрезмерный вазопрессорный ответ. Средняя доза для анестезии продолжительностью около 5–10 мин — 2 мг/кг. Предварительно целесообразно ввести **диазепам** в дозе 0,2–0,3 мг/кг. При особо травматичных вмешательствах дополнительно вводят **фентанил**. С целью вводной анестезии можно сочетать кетамин (в дозе 0,5 мг/кг) с **пропофолом**.

Для поддержания анестезии вводят $1/2-1/3$ первоначальной дозы (обычно 50 мг) через каждые 15–30 мин. Общая вводимая доза составляет 2–6 мг/кг/ч; при комбинации с **закисью азота** — 1,5–2 мг/кг/ч.

При необходимости поддержание анестезии осуществляют постоянной внутривенной инфузией (после нагрузочной дозы 0,5–2 мг/кг) со скоростью 10–45 мг/кг/мин.

Детям кетамин можно включать в премедикацию внутримышечно:

- ✓ новорожденным в дозе 2–3 мг/кг
- ✓ младше 1 года — 3–4 мг/кг
- ✓ старше 1 года — 5–6 мг/кг.

Взрослым внутримышечно вводят 6,5–13 мг/кг (доза 10 мг/кг обеспечивает хирургическую анестезию в течение 15–25 мин). При диагностических процедурах, не сопровождающихся интенсивным болевым синдромом, доза кетамина у взрослых составляет 4 мг/кг.

С целью обезболивания (в онкологической практике при неэффективности больших доз морфина; способствует восстановлению чувствительности опиатных рецепторов) назначают подкожную инфузию кетамина в начальной дозе 100–150 мг/сутки на фоне применения **галоперидола** и **диазепама** для снижения выраженности побочных эффектов. При необходимости дозу кетамина постепенно повышают (она может составить 360 мг/сутки), при этом дозу одновременно применяемого морфина можно снизить.

■ Пропофол

Диприван (Diprivan)

AstraZeneca 1 % эмульсия для инъекций:
ампула 20 мл и шприцы 50 мл

Пофол (Pofol)

Многие производители 1 % эмульсия для инъекций:
флакон 20, 50, 100 мл

Пропофол (Propofol)

Abbott, Fresenius 1 % эмульсия для инъекций:
ампула 20 мл, флакон 20, 50, 100 мл

Рекофол (Recofol)

Schering 1 % эмульсия для инъекций:
ампула 20 мл и флакон 50 и 100 мл
2 % эмульсия для инъекций:
флакон 50 и 100 мл

Внутривенное средство короткого действия для вводной и поддерживающей анестезии. Из-за недостаточного анальгетического действия целесообразно комбинировать его с наркотическим анальгетиком.

Обладает противосудорожным действием, но изредка возможно развитие миоклонии. В субнаркотических дозах обладает противорвотным действием (10–20 мг), что иногда используют в ближайшем послеоперационном периоде.

Является средством выбора в амбулаторной анестезиологии.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к яичному белку). Осторожно применяют у больных эпилепсией, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, поражении печени и почек.

Не назначают с целью анестезии детям младше 1 месяца, осторожность соблюдают у детей младше 3 лет.

Безопасность применения у пациентов младше 16 лет с целью длительной седации не установлена. Не рекомендован для обезболивания родов и кесарева сечения (проникает через плаценту). Через несколько часов после введения пропофола грудное кормление вполне безопасно.

Побочные действия

Снижение артериального давления, кратковременная остановка дыхания, боль в месте инъекции, редко — судороги, опистотонус, отек легких (точная связь с применением пропофола не установлена), аллергические реакции. В период пробуждения возможны головная боль, тошнота, рвота, лихорадка.

При длительном введении (более 58 ч) в высоких дозах (более 5 мг/кг/ч) описано развитие метаболического ацидоза, рабдомиолиза, гиперкалиемии и/или быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, не поддающейся инотропной поддержке (описаны смертельные исходы).

Взаимодействие с другими препаратами

Опиоиды усиливают вызываемое пропофолом угнетение дыхания.

Диазепам и *мидазолам* потенцируют действие пропофола.

Дроперидол может парадоксально повысить частоту послеоперационной тошноты и рвоты при одновременном применении с пропофолом.

Теофиллин противодействует гипнотическому эффекту пропофола.

Дозировка и применение

Для общей анестезии ▶

Для вводной анестезии взрослым вводят по 40 мг через каждые 10 с до получения клинического эффекта (общая доза составляет 2–2,5 мг/кг), пожилым и пациентам повышенного риска — по 20 мг через каждые 10 с (1–1,5 мг/кг; нейрохирургическим пациентам — 1–2 мг/кг).

У детей в возрасте от 1 месяца до 8 лет доза обычно составляет 2,5–4 мг/кг, у детей старше 8 лет — 2,5 мг/кг.

Скорость поддерживающей инфузии составляет у взрослых (в т. ч. нейрохирургических пациентов) 100–200 мкг/кг/мин (6–12 мг/кг/ч), у пожилых и пациентов повышенного риска — 50–100 мкг/кг/мин (3–6 мг/кг/ч).

У детей старше 1 месяца скорость поддерживающей инфузии составляет 125–300 мкг/кг/мин (7,5–

18 мг/кг/ч). Рекомендуемая длительность применения у детей младше 3 лет — 60 мин.

Для седации при проведении исследований ▶

Доза обычно составляет 25 % от дозы для общей анестезии. Начальная доза у взрослых младше 55 лет — 100–150 мкг/кг/мин (6–9 мг/кг/ч) медленно капельно в течение 3–5 мин или медленно болюсно в дозе 0,5 мг/кг; у пожилых и пациентов повышенного риска инфузию проводят медленнее.

Скорость поддерживающей инфузии у взрослых младше 55 лет — 25–75 мкг/кг/мин (1,5–4,5 мг/кг/ч) или при необходимости вводят болюсно по 10–20 мг; у пожилых и пациентов повышенного риска дозу снижают на 20 %.

Для седации при проведении интенсивной терапии и ИВЛ ▶

Налаживают инфузию со скоростью 5 мкг/кг/мин (0,3 мг/кг/ч) в течение не менее 5 мин, затем дозу удваивают до 10 мкг/кг/мин (0,6 мг/кг/ч). Поддерживающая скорость обычно составляет 5–50 мкг/кг/мин (0,3–3 мг/кг/ч). Для обезболивания одновременно назначают *опиоиды*.

Максимальная рекомендуемая доза 4 мг/кг/ч, максимальная длительность введения — 7 суток.

Инфузия по целевой концентрации (ИЦК; Target Controlled infusion, TCI) ▶

Используют систему *Diprifusion*, целевая концентрация для вводной анестезии у взрослых (младше 55 лет) составляет 4–8 мкг/мл, для поддержания анестезии — 3–6 мкг/мл. Не рекомендуют применять систему ИЦК для седации в интенсивной терапии, седации с сохранением сознания и у детей младше 16 лет.

■ Этомидат

Амидат (Amidate)

Abbott 0,2 % р-р для инъекций: ампула 10 и 20 мл

Гипномидат (Hypnomidate)

Janssen-Cilag 0,2 % р-р для инъекций: ампула 10 мл

Внутривенное средство короткого действия для наркоза — карбоксилированное производное имидазола. Не обладает анагетической и миорелаксирующей активностью. При введении в анестезию возможно развитие миоклонии (этот эффект можно уменьшить предварительным введением опиоида). Способен угнетать функцию надпочечников (даже после однократного введения). Оказывает незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему, не оказывает влияния на почки и печень, не способствует высвобождению гистамина.

Из-за минимального влияния на сердечно-сосудистую систему является средством выбора при проведении кардиоверсии и для вводной анестезии у пациентов с сердечной недостаточностью в критическом состоянии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, иммунодефицит, сепсис, беременность, лактация, трансплантация органов и тканей.

Не применяют у детей младше 10 лет.

Побочные действия

Частые: непроизвольные подергивания мышц, покраснение и боль в месте инъекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение артериального давления, тахи- или брадикардия, сердечная аритмия.

Другие: гипервентиляция, апноэ (от 5 до 90 с), ларингоспазм, икота, аллергические реакции, тошнота и рвота в послеоперационном периоде, боль в месте инъекции (можно предварительно ввести лидокаин).

Взаимодействие с другими препаратами

Верапамил может потенцировать действие этomidата (возможно развитие апноэ).

Дозировка и применение

Вводят внутривенно болюсно в дозе 0,2–0,6 мг/кг (обычно 0,3 мг/кг) в течение 30–60 с. Эффект наступает примерно через 1 мин и длится около 3–5 мин. Из-за отсутствия анальгетического эффекта целесообразно применять в сочетании с **фентанилом**.

При применении в виде длительной инфузии вводят внутривенно со скоростью 2 мг/мин. Кумулирует (при инфузии продолжительностью 60 мин длительность сна составляет еще 30 мин).

■ Натрия оксибутират (оксибат)**Натрия оксибутират (Sodium oxybutyrate)**

Многие производители 20 % р-р для инъекций: ампула 10 мл

Натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК), близка по строению к естественному медиатору ЦНС гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Легко проникает через ГЭБ и стимулирует ГАМК-ергическую передачу возбуждения, оказывает наркотическое, седативное и центральное миорелаксирующее действие. После внутривенного введения до 70 % препарата сохраняется в крови в течение 2–3 ч.

Кроме того, повышает устойчивость тканей организма (в т. ч. мозга, миокарда, сетчатки) к гипоксии, улучшает микроциркуляцию и клубочковую фильтрацию.

Показания

- Средство для наркоза (в составе комбинированного вводного наркоза и в качестве базис-наркоза у пациентов повышенного риска).
- Интоксикация и травматические повреждения ЦНС (в качестве ноотропного средства).
- Медикаментозная профилактика смерти мозга (в качестве церебропротективного средства).

Противопоказания

Гипокалиемия, миастения, тяжелый токсикоз беременных, феохромоцитома, тиреотоксикоз.

Не рекомендуют применять также у больных эпилепсией.

Побочные действия

Тошнота, рвота, расстройство дыхания вплоть до остановки (при быстром внутривенном введении), судорожное подергивание конечностей и языка, во время пробуждения — двигательное и речевое возбуждение.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *наркотических* и *аналгезирующих* средств.

Дозировка и применение

Для общей анестезии ▶

В качестве вводного наркоза вводят взрослым внутривенно 50–120 мг/кг в разведении 5–40 % раствором глюкозы в течение 10–20 мин, в комбинации с **тиопенталом натрия** — 35–40 мг/кг в течение 1–2 мин. Нужная глубина общей анестезии наступает через 5–7 мин.

Для поддержания анестезии вводят дополнительно по 40 мг/кг.

Детям для вводного наркоза вводят внутривенно 100 мг/кг в течение 5–10 мин.

В акушерской практике вводят внутривенно медленно в течение 10–15 мин в дозе 50–60 мг/кг.

Доза для внутримышечного наркоза составляет 120–150 мг/кг, в комбинации с **тиопенталом натрия** — 100 мг/кг.

Миорелаксанты — компоненты общей анестезии

Для обеспечения мышечной релаксации в анестезиологической практике применяют периферические миорелаксанты (деполяризующие и недеполяризующие). Миорелаксанты недеполяризующего действия блокируют холинорецепторы концевой пластинки нервно-мышечного синапса, деполяризующего действия — вызывают ее стойкую деполяризацию (проявляется генерализованными мышечными фасцикуляциями), после чего холинорецепторы концевой пластинки становятся нечувствительными к ацетилхолину.

Эффект миорелаксантов потенцируют некоторые антибиотики (*аминогликозиды, тетрациклины, полимиксины, линкомицин*), *ингаляционные анестетики, кетамин, пропранолол, антагонисты кальция, лидокаин, новокаинамид, хинидин, фуросемид, тиазидовые диуретики, маннитол, соли магния и лития*. Заболевания, влияющие на

Таблица 19–5. Заболевания, которые влияют на действие миорелаксантов (Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 2001)

| Заболевания | Комментарии |
|-----------------------------|--|
| Миастения <i>gravis</i> | Пациенты обычно устойчивы к действию сукцинилхолина и высоко чувствительны к эффектам недеполяризующих миорелаксантов |
| Миотония | Возможна длительная контрактура в ответ на применение сукцинилхолина; недеполяризующие миорелаксанты оказывают обычный эффект |
| Мышечная дистрофия | Сукцинилхолин противопоказан |
| Неврологические заболевания | Имеются сообщения о развитии гиперкалиемии в ответ на введение сукцинилхолина |
| Гемиплегия / паралич | Возможна гиперкалиемия в ответ на введение сукцинилхолина; устойчивость к действию недеполяризующих миорелаксантов |
| Ожоги | Через 1 сут после ожогов > 10 % поверхности тела и в течение года избегают введения сукцинилхолина из-за риска развития гиперкалиемии; у пациентов с ожогами > 30 % поверхности тела через 1 нед развивается устойчивость к действию недеполяризующих миорелаксантов (достигает максимума через 5–6 нед) |

действие миорелаксантов, представлены в таблице 19–5.

С клинической точки зрения целесообразно выделение миорелаксантов короткого, средней продолжительности и длительного действия:

- короткого действия (< 15 мин): сукцинилхолин (суксаметоний);
- средней продолжительности действия (15–35 мин): мивакурий, атракурий, цисатракурий, векуроний, рокуроний;
- длительного действия (> 35 мин): панкуроний, пипекуроний.

Применение миорелаксантов см. таблицу 19–6 на стр. 168.

Внимание! Внутривенное введение миорелаксантов вызывает апноэ, поэтому необходимо иметь в наличии средства для проведения искусственной вентиляции легких.

Деполяризующие миорелаксанты

К деполяризующим миорелаксантам относят **сукцинилхолин** (суксаметоний). Его обычно применяют после вводной анестезии для облегчения интубации трахеи и для обеспечения миорелаксации при кратковременных оперативных вмешательствах.

■ Сукцинилхолин (суксаметоний)

Дитилин (Dithyllinum)

Многие производители 2 % р-р для инъекций ампулы: 5 и 10 мл

Листенон (Lysthenon)

Nycomed 2 % р-р для инъекций ампулы: 5 мл

Миорелаксант короткого действия: эффект развивается через 0,5–1 мин после внутривенного введения и через 3 мин — после внутримышечного. Длительность действия составляет 4–10 мин и 10–30 мин соответственно.

Противопоказания

Гиперчувствительность, состояния, сопровождающиеся снижением содержания псевдохолинэстеразы в крови (в т. ч. наследственное низкое содержание этого фермента, выраженное нарушение функции печени), злокачественная гипертермия в анамнезе, мышечная дистрофия.

Осторожно применяют при выраженной анемии, тяжелом сепсисе, острой закрытоугольной глаукоме, проникающих травмах глаза, распространенных травмах и ожогах, гиперкалиемии.

Применяют при кесаревом сечении. Во время беременности используют только в случае крайней необходимости. Осторожно применяют у детей из-за высокого риска развития рабдомиолиза, гиперкалиемии и остановки сердца вследствие нераспознанной миопатии.

Побочные действия

Брадикардия (чаще у детей), артериальная гипотензия, бронхоспазм, миалгия, напряжение скелетной мускулатуры, миоглобинемия, гиперкалиемия, сердечная аритмия, повышение внутричерепного и внутриглазного давления, повышение давления в полости желудка, злокачественная гипертермия, аллергические реакции.

Риск гиперкалиемии выше у пациентов с ожогами, обширными травмами, особенно спинного мозга, инсультом, энцефалитом, синдромом Гийена—Барре, полинейропатией, закрытой черепно-мозговой травмой, миопатией, столбняком, длительной неподвижностью, тяжелой формой болезни Паркинсона, геморрагическом шоке.

Предварительное введение **атропина** может предотвратить развитие брадикардии. Прекураризация (введение $\frac{1}{5}$ основной дозы недеполяризующего миорелаксанта) предотвращает развитие некоторых побочных эффектов сукцинилхолина, связанных с мышечными сокращениями: миалгии, миоглобинурии, гиперкалиемии.

Дозировка и применение

Внутривенно взрослым вводят 0,3–1,1 мг/кг при кратковременных вмешательствах и 0,6–1,1 мг/кг —

при более длительных. Внутримышечно вводят 3–4 мг/кг (не более 150 мг).

Детям вводят внутримышечно 2,5 мг/кг (не более 150 мг), внутривенно 1–2 мг/кг. В виде внутривенной инфузии детям вводят со скоростью 7,5 мг/кг/ч.

Не рекомендуют повторное введение препарата из-за риска развития длительного недеполяризующего (так называемого «двойного») нервно-мышечного блока (следует использовать миорелаксанты среднего и длительного действия).

Недеполяризующие миорелаксанты

Недеполяризующие миорелаксанты средней продолжительности применяют для облегчения интубации трахеи и для поддержания миорелаксации во время оперативного вмешательства, миорелаксанты длительного действия — только для поддержания миорелаксации во время продолжительных операций (интубацию трахеи при их использовании целесообразно производить при помощи **сукцинилхолина**).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно применяют при миастении *gravis*.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Мивакурий — безопасность применения у детей младше 2 лет и во время беременности не установлена.

Атракурий — возможно применение во время беременности и при операции кесарева сечения. Не назначают детям в возрасте до 1 месяца.

Цисатракурий — безопасность применения у детей младше 1 месяца не установлена. Возможно использование во время беременности.

Векуроний — возможно применение у детей, во время беременности и при операции кесарева сечения.

Рокуроний — не применяют у детей младше 3 месяца. Безопасность использования во время беременности не установлена; не рекомендован для введения при кесаревом сечении.

Панкуроний — не применяют у детей младше 1 года. Используют при операции кесарева сечения.

Пипекуроний — не применяют в ранние сроки беременности. Ограничений по применению у детей нет.

Побочные действия

Все препараты отличаются влиянием на сердечно-сосудистую систему (связанную в т. ч. с ваголитическим эффектом), а также способностью высвободить гистамин, которая обуславливает развитие таких осложнений, как артериальная гипотензия, тахи- или брадикардия, кожная сыпь, бронхоспазм.

При повышенной чувствительности к эффектам миорелаксантов возможно удлинение времени мышечной релаксации (при миастении и нарушении водно-электролитного баланса).

Антидоты миорелаксантов

Неостигмин (прозерин), **пиридостигмин** — см. с. 146.

■ Мивакурий

Мивакрон (Mivacron)

Glaxo 0,2 % р-р для инъекций: ампулы 5, 10 и 25 мл

Таблица 19–6. Применение миорелаксантов

| Препарат | Начало действия, мин | Длительность действия, мин | Доза для интубации трахеи, мг/кг* | Доза для прекураризации перед применением СХ, мг/кг | Поддерживающая доза, мг/кг (мкг/кг/мин) | Выведение |
|---------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|---|---|
| Сукцинилхолин | 1 | 5–10 | 1–2 | – | – | ХЭ плазмы** |
| Мивакурий | 1–3 | 15–20 | 0,15–0,2 | 0,02–0,03 | 0,1 (8–10, затем 5–6) | ХЭ плазмы** |
| Атракурий | 2–3 | 15–35 | 0,5–0,6 | 0,05–0,06 | 0,1–0,2 (0,025–0,01) | $\frac{2}{3}$ — ХЭ плазмы**, $\frac{1}{3}$ — элиминация Хоффмана*** |
| Цисатракурий | 2–3 | 20–35 | 0,15 | 0,02 | 0,03 | Элиминация Хоффмана*** |
| Векуроний | 2–3 | 20–35 | 0,08–0,1 | 0,01–0,015 | 0,03–0,05 (0,8–1,4) | Печень, почки |
| Рокуроний | 1–2 | 20–35 | 0,6 | 0,1 | 0,1–0,2 (0,01–0,012) | Почки, печень |
| Панкуроний | 3–4 | 35–45 | 0,1 (0,04–0,06) | 0,01–0,015 | 0,01–0,02 | Почки, печень |
| Пипекуроний | 2,5–3 | 50–70 | 0,07–0,08 (0,04–0,05) | 0,01–0,02 | 0,01–0,015 | Почки |

СХ — сукцинилхолин.

* В скобках указана доза (мг/кг) после предварительного использования сукцинилхолина.

** ХЭ плазмы — холинэстераза плазмы.

*** Элиминация Хоффмана — пассивное спонтанное превращение препарата в неактивную форму.

Миорелаксант средней продолжительности действия из группы бензилизохинолинов, побочные действия обусловлены способностью высвобождать гистамин.

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

Доза для взрослых и детей составляет 0,15–0,2 мг/кг, интубацию трахеи можно производить спустя 1–3 мин после болюсного введения. При проведении ингаляционного наркоза (например, **изофлураном** или **энфлураном**) начальную дозу мивакурия снижают не более чем на 25 %.

Для поддержания миорелаксации ▶

Вводят болюсно внутривенно взрослым 0,1 мг/кг каждые 15–20 мин. Не кумулирует (повторное введение не вызывает удлинения мышечной блокады). У детей доза для поддержания миорелаксации та же, что и у взрослых, но восстановление мышечного тонуса происходит быстрее (в среднем через 9 мин).

Для поддержания миорелаксации мивакурий разводят в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида до концентрации 500 мкг/мл (добавляют 200 мг препарата в 400 мл инфузионного раствора или 100 мг — в 200 мл раствора). Скорость введения препарата составляет вначале 8–10 мкг/кг/мин (500–600 мкг/кг/ч). Изменение скорости инфузии проводят не более чем на 1 мкг/кг/мин с интервалом не менее 3 мин. Скорость поддерживающей инфузии составляет 6–7 мкг/кг/мин. При проведении ингаляционного наркоза (например, **изофлураном** или **энфлураном**) скорость инфузии мивакурия следует уменьшить на 40 %.

Детям старше 2 лет вводят со скоростью 10–15 мкг/кг/мин.

■ Атракурий

Тракриум (Tracrium)

Glaxo 1% р-р для инъекций: ампулы 2,5 и 5 мл

Миорелаксант средней продолжительности действия из группы бензилизохинолинов. В большей степени, чем применяемые в настоящее время миорелаксанты, способствует высвобождению гистамина и развитию связанных с этим побочных действий (артериальной гипотензии и бронхоспазма).

Метаболизм частично обусловлен неферментной деградацией — пассивным спонтанным превращением в неактивную форму (так называемая реакция Хоффмана), при нарушении функции почек и печени этот путь становится основным. Требуется тщательное наблюдение режима хранения (при температуре до плюс 6°C); нахождение его вне холодильника в течение нескольких часов способствует потере фармакологической активности.

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

Введение дозы 0,5–0,6 мг/кг создает возможность для интубации трахеи через 2–3 мин.

Для поддержания миорелаксации ▶

Доза 0,3–0,6 мг/кг обеспечивает миоплегию в течение 15–35 мин, дополнительное введение 0,1–0,2 мг/кг продлевает релаксацию еще на 15–35 мин. Применение атракурия в условиях искусственной гипотермии значительно увеличивает длительность действия (дозу снижают на 50 %).

При поддержании релаксации путем непрерывной внутривенной инфузии скорость введения составляет обычно 0,005–0,01 мг/кг/мин.

У детей поддерживающая доза 5–7 мкг/кг/мин.

■ Цисатракурий

Нимбекс (Nimbex)

Glaxo 0,2 % р-р для инъекций: ампула 2,5, 5 и 10 мл
0,5 % р-р для инъекций: флакон 30 мл

Один из 10 стереоизомеров атракурия, сильнее последнего и обладает несколько большей продолжительностью действия. В отличие от атракурия, не способно высвобождать гистамина. Подвергается внеорганной неферментной деградации (реакция Хоффмана).

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

Вводят внутривенно болюсно взрослым 0,15 мг/кг, релаксация и условия для интубации трахеи возникают через 2–3 мин. Длительность действия — 20–35 мин.

У детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет доза цисатракурия для вводной анестезии и интубации трахеи та же, что и для взрослых, но восстановление мышечного тонуса происходит быстрее.

Для поддержания миорелаксации ▶

Поддерживающая доза на фоне анестезии **пропофолом** или **опиоидами** составляет у взрослых 30 мкг/кг каждые 20 мин. Повторное введение не вызывает удлинения мышечной блокады.

Детям для поддержания миоплегии вводят 20 мкг/кг, длительность действия составляет около 9 мин.

При поддержании миорелаксации путем непрерывной внутривенной инфузии скорость введения препарата составляет вначале 180 мкг/кг/ч, затем 60–120 мкг/кг/ч. При проведении ингаляционного наркоза (например, **изофлураном** или **энфлураном**) скорость инфузии следует уменьшить на 40 %.

У пациентов с повышенной чувствительностью к миорелаксантам (например, при миастении) начальная доза не должна превышать 20 мкг/кг.

В отделении интенсивной терапии ▶

При проведении ИВЛ вводят в виде непрерывной

инфузии со средней скоростью 3 мкг/кг/мин. Время полного восстановления мышечного тонуса после длительной инфузии (около 6 сут) составляет около 50 мин.

■ Векуроний

Норкурон (Norcuron)

Organon Пор. лиоф. для инъекций: флакон 4 мг

Миолерасант средней продолжительности действия из группы аминокостероидов. Оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

Доза для взрослых и детей старше 5 месяцев составляет 80–100 мкг/кг. Условия для интубации наступают через 2–3 мин. При необходимости достижения более быстрой миоплегии дозу увеличивают до 200 мкг/кг (это приводит к увеличению продолжительности действия до 45–90 мин).

У новорожденных и грудных детей старше 4 месяцев для определения индивидуальной чувствительности вводят первоначально тест-дозу 10–20 мкг/кг.

В дозе до 100 мкг/кг векуроний безопасен при операции кесарева сечения.

Для поддержания миорелаксации ▶

Если интубацию трахеи производят на фоне введения **сукцинилхолина**, векуроний вводят в дозе 30–50 мкг/кг, длительность действия составляет 20–30 мин. Повторно вводят $1/2$ – $1/4$ дозы (20–30 мкг/кг), при этом продолжительность действия составляет 60 мин.

При поддержании миорелаксации путем непрерывной внутривенной инфузии скорость введения составляет 0,8–1,4 мкг/кг/мин.

У детей используют те же дозы, что и у взрослых, но длительность действия препарата у них больше.

■ Рокуроний

Эсмерон (Esmeron)*

Organon 1 % р-р для инъекций: флакон 5 мл

*В США известен под торговым названием **Земурон (Zemuron)**.

Миореласант средней продолжительности действия из группы аминокостероидов, в высокой дозе оказывает слабое ваголитическое действие (с развитием тахикардии). Половина препарата выделяется в неизменном виде с желчью, треть — с мочой.

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

Вводят внутривенно взрослым 0,6 мг/кг, эффект развивается через 1–2 мин (обладает самым быстрым началом действия среди миореласантов средней продолжительности) и длится около 30 (15–85) мин. При введении меньшей дозы (0,45 мг/кг) длительность действия составляет 20 (12–30) мин.

У детей вводимая доза та же, что и у взрослых (0,6 мг/кг), но длительность действия составляет: в возрасте от 3 месяцев до 1 года — 41 (24–68) мин, 1–12 лет — 27 (17–41) мин.

Для поддержания миорелаксации ▶

Введение рокурония в дозе 0,1; 0,15 и 0,2 мг/кг обеспечивает миорелаксацию соответственно на 12 (2–31), 17 (6–50) и 24 (7–69) мин. При проведении ингаляционного наркоза (например, **изофлураном** или **энфлураном**) дозу рокурония следует снизить до 0,07–0,1 мг/кг.

При поддержании миорелаксации путем непрерывной внутривенной инфузии скорость введения составляет 0,01–0,012 мг/кг/мин (инфузию начинают после появления признаков восстановления мышечного тонуса после интубационной дозы, при этом может потребоваться дополнительное болюсное введение препарата в дозе 0,05 мг/кг). В дальнейшем скорость введения, требуемая для поддержания миоплегии, составляет 0,004–0,016 мг/кг/мин.

При проведении ингаляционного наркоза скорость введения для поддержания миоплегии составляет 0,005–0,006 мкг/кг/мин.

■ Панкуроний

Мускурон (Muscuron)

Sun 0,2 % р-р для инъекций: ампулы 2 мл

Павулон (Pavulon)

Organon 0,2 % р-р для инъекций: ампулы 2 мл

Миореласант длительного действия из группы аминокостероидов. Гистамин-высвобождающий эффект выражен незначительно, однако отмечено относительно частое неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (вызывает тахикардию и артериальную гипертензию).

Дозировка и применение

Для интубации трахеи ▶

После внутривенного болюсного введения 0,1 мг/кг возможность интубации трахеи появляется через 3–4 мин.

Для поддержания миорелаксации ▶

Если интубацию трахеи производят на фоне введения **сукцинилхолина**, поддерживающая доза панкурония составляет 0,04–0,06 мг/кг, восстановление тонуса происходит через 35–45 мин.

Для поддержания миорелаксации на фоне интубации трахеи дополнительно вводят по 10–20 мкг/кг панкурония.

Новорожденным вводят 0,02–0,04 мг/кг/ч, детям 2–4 недель — 0,06–0,08 мг/кг/ч, старше 4 недель — 0,1 мг/кг.

■ Пипекуроний

Аперомид

Мастерлек Пор. лиоф. для инъекций: флакон 4 мг

Ардуан (Arduan)*Gedeon Richter* Пор. лиоф. для инъекций: флакон 4 мг**Аркурон (Arcuron)***Биолек* Пор. лиоф. для инъекций: флакон 4 мг**Веро-пипекуроний***Верофарм* Пор. лиоф. для инъекций: флакон 4 мг

Миорелаксант длительного действия из группы аминостероидов. Практически не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему, не способствует высвобождению гистамина. Незначительное количество препарата метаболизируется в печени, основной путь элиминации — почечный.

Дозировка и применение*Для интубации трахеи* ▶

Начальная доза для взрослых составляет 0,07–0,08 мг/кг, условия для интубации возникают через 2,5–3 мин.

Для поддержания миорелаксации ▶

Начальная доза у пациентов после предварительного введения **сукцинилхолина** составляет 0,04–0,05 мг/кг, поддерживающая — 0,01–0,015 мг/кг. Длительность миорелаксации у взрослых составляет 50–70 мин, у детей — 25–30 мин.

Глава 20**Средства для местной анестезии**

Сущность местной и регионарной анестезии заключается в блокаде проведения болевых импульсов из области операции на различных уровнях. Местная анестезия является результатом такой блокады непосредственно в зоне вмешательства, регионарная возникает из-за прерывания импульсации проксимальнее области операции.

Для местной и регионарной анестезии применяют местные анестетики, а также наркотические анальгетики и адренергические агонисты.

Местные анестетики

Местные анестетики препятствуют возникновению и проведению нервных импульсов. Развитие анестезии зависит от диаметра и степени миелинизации нервных волокон. Наступление анестезии происходит в следующем порядке: сначала теряется болевая чувствительность, затем температурная, тактильная, проприоцептивная и, наконец, скелетно-мышечный тонус. При спинальной и эпидуральной анестезии блокируется также симпатическая иннервация, при этом вследствие постепенного снижения концентрации местного анестетика от места пункции протяженность симпатической блокады оказывается на 2–6 сегментов выше сенсорной блокады, которая, в свою очередь, на 2–3 сегмента выше моторной блокады.

Начало и продолжительность действия зависят от диффузии анестетика через оболочку нерва, местного pH, способности связываться с белком и растворимости в жирах. Все анестетики вызывают расширение сосудов и быстрое вымывание препарата из зоны действия анестезии в системный кровоток. Добавление сосудосуживающих средств (обычно **адреналина** в концентрации 1 : 200 000, или 5 мкг/мл) увеличивает продолжительность действия анестезии и снижает токсичность. Противопоказания к добавле-

Таблица 20–1. Противопоказания к добавлению адреномиметика к раствору местного анестетика
(Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 1997)

Нестабильная стенокардия
Сердечная аритмия
Некупированная артериальная гипертензия
Маточно-плацентарная недостаточность
Лечение ингибиторами MAO или трициклическими антидепрессантами
Блокада периферических нервов в участках, которые могут иметь недостаточное коллатеральное кровообращение (половой член, конечности)
Внутривенная регионарная анестезия

нию адреномиметика к раствору местного анестетика см. таблицу 20–1.

По химическому строению местные анестетики делятся на эфиры и амиды, что определяет путь их метаболизма: эфиры гидролизуются холинэстеразой плазмы, амиды метаболизируются в печени.

Показания

- Терминальная (поверхностная) анестезия.
- Инфильтрационная анестезия.
- Регионарная (проводниковая, эпидуральная, спинальная) анестезия.
- Внутривенная регионарная анестезия — **лидокаин**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, АВ блокада III степени.

Противопоказания к проведению проводниковой анестезии: сепсис, инфекция в месте инъекции, коагулопатия, нейропатия.

Противопоказания к проведению эпидуральной и спинальной анестезии см. таблицу 20–2.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Хлоропрокаин — безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Лидокаин — используют в терапевтических дозах во время беременности; безопасность применения в период лактации не установлена. Не рекомендуют использовать перед тонзиллэктомией и аденотомией у детей младше 8 лет.

Крем **Эмла** (лидокаин + прилокаин) не применяют у недоношенных новорожденных и детей младше 6 месяцев.

Таблица 20–2. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению эпидуральной и спинальной анестезии

| Абсолютные противопоказания | Относительные противопоказания |
|--|--|
| Отказ пациента | Отсутствие контакта с пациентом (психоз, деменция) |
| Сепсис | Периферическая нейропатия |
| Инфекция в месте пункции | Демиелинизирующие заболевания ЦНС |
| Коагулопатия с развитием геморрагического синдрома | Анатомические искривления позвоночника, травмы позвоночника или операции на нем в анамнезе |
| Проведение антикоагулянтной терапии | Заболевания сердца с невозможностью адекватного увеличения сердечного выброса в ответ на вазодилатацию |
| Повышенное внутричерепное давление | (идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелый аортальный стеноз) |
| Некорригированная артериальная гипотензия | |
| Выраженная гиповолемия | |

Бупивакаин — не применяют у детей младше 12 лет. Препарат выбора для обезбоживания родов и операции кесарева сечения. Противопоказан для блок-анестезии родов (может вызвать брадикардию и смерть плода). Беременные более чувствительны к токсическим проявлениям бупивакаина.

Левобупивакаин — производитель рекомендует избегать применения во время беременности. Данных по использованию у детей нет.

Ропивакаин — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена. Допустимо применение во время беременности и в период лактации. Препарат выбора для обезбоживания родов и операции кесарева сечения.

Артикаин — допустимо применение во время беременности и в период лактации. Не назначают детям младше 4 лет.

Побочные действия

Слабость, головокружение, артериальная гипотензия, аллергические реакции (чаще при использовании эфиров).

При проведении регионарной анестезии возможно развитие гематомы, случайное внутрисосудистое введение, а также нейропатия.

Осложнения эпидуральной и спинальной анестезии см. таблицу 20–3.

Токсичность

При всех видах местного и регионарного обезбоживания анестетик из области применения поступает в кровь и оказывает системное действие (депрес-

Таблица 20–3. Осложнения эпидуральной и спинальной анестезии

1. Артериальная гипотензия как проявление симпатической денервации и расширения сосудов в отдельном регионе. Для лечения парентерально применяют адреномиметические средства, вызывающие сужение сосудов: **норадреналин**, **фенилэфрин** (мезатон), **эфедрин**. С целью профилактики артериальной гипотензии можно включить в премедикацию фенилэфрин (мезатон) и эфедрин. Менее приемлема методика предварительной инфузионной нагрузки 400–1000 мл кристаллоидного раствора (у пожилых может способствовать развитию сердечной недостаточности и отека легких)
2. Тотальная спинальная блокада (чрезмерное распространение местного анестетика при проведении спинальной анестезии или введение дозы для эпидуральной анестезии в субарахноидальное пространство): артериальная гипотензия, потеря сознания и остановка дыхания — требует реанимационных мероприятий (однако при своевременной помощи имеет благоприятный прогноз)
3. Неврологические осложнения: головная боль (чаще у молодых женщин, частота до 15 %), асептический менингит, корешковый синдром, эпидуральная гематома (может потребовать хирургической декомпрессии)
4. Инфекционные осложнения — гнойный менингит и эпидурит

сивное влияние на сердечно-сосудистую систему и возбуждающее — на ЦНС). При передозировке местных анестетиков отмечено расстройство сознания вплоть до комы, угнетение дыхания, мышечный тремор, судороги, тошнота, рвота, снижение АД, тахикардия, преходящее нарушение зрения.

При передозировке местных анестетиков вводят внутривенно барбитураты сверхкороткого действия (**тиопентал натрия** в дозе 125–250 мг). Возможно внутривенное введение **диазепама** в дозе 0,1 мг/кг. **Миорелаксанты** способны купировать судороги, но не влияют на центральную судорожную активность.

Для профилактики проявлений токсичности следует избегать внутрисосудистого введения препаратов.

Дозировка и применение

См. таблицу 20–4. Приведенные дозы следует рассматривать как рекомендательные, так как на переносимость местных анестетиков влияют многие факторы. Например, показано, что пик концентрации лидокаина после применения 5 мл 2 % раствора выше, чем при использовании 10 мл 1 % раствора.

■ Прокаин

Новокаин (Novocain)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | 0,25; 0,5; 1 и 2 % р-р для инъекций: ампула 1; |
| | 2 и 5 мл 0,5 % р-р для инъекций: ампула 10 мл |

Дозировка и применение

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25–0,5 % раствор, проводниковой анестезии — 1–2 %, эпидуральной — 2 % (20–25 мл), спинальной — 5 % (2–3 мл). Продолжительность действия при проведении инфильтрационной и проводниковой анестезии составляет < 1 ч (с **адреналином** — до 1,5 ч). В настоящее время для эпидуральной и спинальной анестезии практически не применяют из-за наличия более эффективных лекарственных средств.

Максимальная разовая доза при использовании вместе с **адреналином** составляет 1,25 г для 0,25 % р-ра (500 мл) и 750 мг — для 0,5 % р-ра (150 мл). Далее на протяжении каждого часа операции вводят не более 2,5 г для 0,25 % р-ра (1000 мл) и 2 г — для 0,5 % р-ра (400 мл).

■ Хлоропрокаин

Несакаин (Nesacain)

| | |
|--------------------|--|
| <i>AstraZeneca</i> | 1 и 2 % р-р для инъекций: флаконы 30 мл |
| MPF | — 2 и 3 % р-р для инъекций: флаконы: 20 мл |

Новый местный анестетик из группы эфиров, обладает быстрым началом действия, продолжительность хирургической анестезии — 0,5–1 ч.

Дозировка и применение

1 и 2 % растворы применяют для инфильтрационной и проводниковой анестезии, 2 и 3 % растворы MPF (не содержат консервантов), кроме того, можно

Таблица 20–4. Применение средств для местной анестезии

| | Терминальная | Инфильтрационная | Проводниковая | Эпидуральная | | Спинальная | | ВРД ² , мг | |
|--------------------|--------------|------------------|---------------|--------------------------|---------------------|---|--------------------|-----------------------|------------------------|
| | | | | % | Скрытый период, мин | Длительность, ч ¹ | % | | Длительность, ч |
| Эфиры | | | | | | | | | |
| Прокаин (новокаин) | – | 0,25–0,5 % | 1–2 % | 2 % | 15–25 | 1–1,5 | 5 % | 1 | 500 (1250) |
| Хлоропрокаин | – | 1–2 % | 1–2 % | 2–3 % 15–25 мл | – | 0,5–1 | – | – | 800 (1000) |
| Амиды | | | | | | | | | |
| Лидокаин | + | 1–2 % | 1–2 % | 2 % до 400 мг | 5–15 | 1–3 | 2–5 % 80–100 мг | 0,5–1,5 | 500 (1000) |
| Тримекаин | + | 0,125–0,5 % | 1–2 % | 1,5–3 до 500 мг | 7–9 | 2–2,5 | 5 % 100–50 мг | 1–1,5 | 500 (1000) |
| Бупивакаин | + | 0,25 % | 0,25–0,5 % | 0,25–0,75 % до 150 мг | 10–20 | 3–6 | 0,5 % 10–20 мг | 1,25–2,5 | 2,5 мг/кг (3 мг/кг) |
| Ропивакаин | – | 0,75 % | 0,75 % | 0,75–1 % | 10–20 | 3–5 (для 0,75 %) и 4– 6 (для 1 %) | – | – | 300 |
| Артикаин | – | 1–4 % | 1–4 % | 1 % | 10–12 | 1,5 | – | – | 6 мг/кг |

¹При применении вместе с адреналином.

²ВРД — высшая разовая доза. В скобках указана высшая разовая доза при применении с адреналином.

вводить эпидурально. Препарат не предназначен для спинальной анестезии. Дозировка хлоропрокаина для проводниковых блокад представлена в таблице 20-5.

Максимальная разовая доза без адреналина у взрослых составляет 11 мг/кг (не более 800 мг), с адреналином — 14 мг/кг (не более 1 г).

Описана возможность применения препарата у детей старше 3 лет с нормальной массой тела — у них доза не должна превышать 11 мг/кг.

Эпидурально ▶

Предварительно вводят тест-дозу — 3 мл 3 % раствора или 5 мл 2 % раствора *Несакаина МРФ*. Полная доза для эпидуральной анестезии на поясничном уровне составляет по 2–2,5 мл 2–3 % раствора на каждый сегмент (всего от 15 до 25 мл), при необходимости повторяют введение по 2–6 мл через каждые 40–50 минут.

Для сакральной блокады вводят 15–25 мл 2–3 % раствора, при необходимости повторяют введение с интервалом 40–60 минут.

■ Лидокаин

Ксилокаин (XylOCAINE)

AstraZeneca 1 и 2 % р-р для инъекций: флаконы 20 и 50 мл

Адреналин — 0,5 и 1 % р-р с адреналином: ампулы и флаконы (1 : 200 000) 20 и 50 мл

Аэрозоль 10 мг/доза: флакон 500 доз

Лигнокаин (LignOCAINE)

Polfa 1, 2 и 10 % р-р инъекций: ампулы 2 мл

Лидокаин (LidOCAIN)

Многие производители 1 и 2 % р-р для инъекций: флаконы 50 и 100 мл

2, 5 и 10 % р-р для инъекций: ампулы 2 мл

Аэрозоль 4,8 мг/доза: флакон 790 доз

2 % гель в тубе

Дозировка и применение

Для терминальной анестезии используют смоченный раствором тампон (начиная с концентрации 1 % и выше) или 10 % аэрозоль. Действие начинается через 1–5 мин и продолжается в течение 30–60 мин

Таблица 20-5. Дозировка хлоропрокаина для регионарных блокад

| Вид блокады раствора | % | Объем, мл | Дозировка, мг |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------|
| Нижнечелюстная | 2 | 2–3 | 40–60 |
| Инфраорбитальная | 2 | 0,5–1 | 10–20 |
| Плечевое сплетение | 2 | 30–40 | 600–800 |
| Блокада кисти (без адреналина) | 1 | 3–4 | 30–40 |
| Пудендальная | 2 | По 10 с каждой стороны | 400 |
| Парацервикальная | 1 | По 3 из 4 вколов | до 120 |

при применении пропитанного лидокаином тампона или 10–15 мин — аэрозоля. В виде аэрозоля применяют: в дерматологии 1–3 дозы, в стоматологии и ЛОР-практике — 1–4 дозы, в эндоскопии — 2–3 дозы (до 20 доз при манипуляциях на трахее), в гинекологии — 4–5 доз, в акушерстве — 15–20 доз, у детей > 2 лет — 1–2 дозы. Максимально назначают 20 доз (для *Ксилокаина*) и 40 доз (*Лидокаина*).

В анестезиологии широко используют терминальную анестезию ротоглотки для снижения реакции пациента на интубацию трахеи. Предварительное применение **атропина** ускоряет наступление терминальной анестезии.

Для инфильтрационной и проводниковой анестезии применяют 1–2 % раствор, общая доза для проводниковой анестезии при проведении операций на верхней конечности составляет 400–600 мг, на нижней конечности — до 1 г. Продолжительность действия при проведении инфильтрационной и проводниковой анестезии — до 1,5 ч (с **адреналином** — 2–6 ч). Максимальная разовая доза составляет 500 мг (с **адреналином** — 1 г). ВОЗ считает безопасными дозы лидокаина 4 мг/кг (с **адреналином** — 7 мг/кг; описано для 1 % раствора). Не рекомендуют повторять введение максимальной дозы в течение 24 ч.

Интрастекально ▶

Доза составляет в среднем 1 мг/кг (применяют 2–5 % растворы), длительность хирургической анестезии от 0,5 до 1,5 ч.

Эпидурально ▶

Используют 2 % раствор с **адреналином** в дозе до 400 мг (20 мл 2 % раствора). Хирургическая анестезия продолжается 1–3 ч. В качестве тест-дозы вводят дозу для спинальной анестезии (1 мг/кг). При наличии катетера в эпидуральном пространстве с целью хирургической анестезии повторно вводят половинную дозу (10–12 мл 2 % раствора) каждые 45–60 мин.

Внутривенная регионарная анестезия ▶

Вводят лидокаин (без адреналина!) в дозе 50 мл 0,5% раствора в дистальный участок предплечья через установленный тонкий венозный катетер, данный участок должен быть обескровлен и находиться под жгутом с давлением до 300 мм рт. ст. При длительности операции < 1 ч катетер после введения лидокаина можно извлекать; при длительности операции > 1 ч катетер оставляют в вене и при необходимости через 90 мин введение раствора лидокаина повторяют. По окончании операции турникет постепенно снимают, при этом существует риск развития системной токсичности. Этот риск выше при снятии турникета ранее, чем через 40 мин после последнего введения лидокаина.

Использование лидокаина в качестве антиаритмического средства см. стр. 250.

Версатис (Versatis)

Grunenthal 5 % пластырь с лидокаином

Предназначен для лечения постгерпетической невралгии (наклеивают прямо на область поражения). Облегчение наступает через 30 минут.

■ Лидокаин + прилокаин

Эмла (Emla)

AstraZeneca 1 пластырь и крем в тубах 5 и 30 г — в 1 г:
Лидокаин, 25 мг,
Прилокаин, 25 мг

Дозировка и применение

Применяют для поверхностной анестезии перед болезненными инъекциями или поверхностными хирургическими процедурами. Действие распространяется на глубину не более 5 мм. Аналгезия достигает максимума через 60 мин и длится в течение 30 мин. Не наносят на слизистые и открытые раны.

Взрослым и детям старше 1 года для анестезии кожи наносят до 1,5 г/10 см², для проведения малых процедур — 2 г в течение 1–5 ч, на большие поверхности — 1,5–2 г/10 см² в течение 2–5 ч.

Детям в возрасте 6–12 мес наносят максимально до 2 г на площадь поверхности не более 16 см² (в течение 1 ч). Избегают нанесения на 2 поверхности одновременно и на длительность > 2 ч.

■ Тримекаин

Тримекаин (Trimescain)

Многие производители 2 % р-р для инъекций: ампулы 1, 2, 5 и 10 мл

Дозировка и применение

Для терминальной анестезии используют 2–5 % раствор (в офтальмологической и ЛОР практике).

Применяют также для инфильтрационной (0,125–0,5 %), проводниковой (1–2 % раствор), а также эпидуральной (1,5–3 % раствор в дозе до 500 мг) и спинальной (2–3 мл 5 % раствора) анестезии. Максимальная разовая доза составляет 500 мг (с **адреналином** — 1 г).

Для обезбоживания родов вводят эпидурально тест-дозу (2 мл 2 % раствора), затем 6–12 мл через каждые 60–90 мин или налаживают постоянную инфузию (после введения тест-дозы 3–5 мл 2 % раствора) со скоростью 6–12 мл/ч.

Для обезбоживания операции кесарева сечения вводят эпидурально тест-дозу (3–5 мл 2 % раствора), затем 25–30 мл 2 % раствора, длительность анестезии составляет 40–45 мин.

■ Бупивакаин

Анекаин (Anekain)

Pliva 0,5 % р-р для инъекций: флакон 20 мл

Бупикаин (Bupicaine)

Мастерлек 0,25 % р-р для инъекций: ампула 5 мл и флаконы 5 и 10 мл
0,5 % р-р для инъекций: ампула 5 мл и флаконы 5, 10 и 20 мл

Маркаин (Marcaine)

AstraZeneca 0,25 и 0,5 % р-р для инъекций: флаконы 20 мл
Spinal — 0,5 % р-р для инъекций: ампула 4 мл
Spinal Heavy — 0,5 % р-р для инъекций: ампула 4 мл

|| **Внимание!** 0,75 % раствор бупивакаина в настоящее время не используют.

Дозировка и применение

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25 % раствор, для проводниковой анестезии — 0,25–0,5 % раствор (25–150 мг). Действия начинается через 5 мин, продолжительность — 2–4 ч (с **адреналином** — до 7 ч). Вслед за окончанием анестезии отмечено длительное сохранение аналгезии. Максимальная разовая доза — 2,5 мг/кг (с адреналином — 3 мг/кг), применяют ее с интервалом не менее 4 ч. ВОЗ считает безопасными дозы бупивакаина 1,5 мг/кг (с **адреналином** — 2 мг/кг; описано для 0,25 % раствора). Максимальная суточная доза — 400 мг.

Для проведения внутривещальной анестезии вводят 0,25–0,5 % раствор по 20 мл через каждые 6 ч.
Эпидурально ▶

Для эпидуральной (в т. ч. каудальной) анестезии применяют 0,25–0,5 % растворы (доза составляет обычно 50–100 мг; максимально до 150 мг). Более концентрированный раствор применяют при необходимости обеспечить мышечную релаксацию, менее концентрированный — для послеоперационного обезбоживания и в акушерской практике. Добавление **адреналина** к высококонцентрированным растворам незначительно продлевает анестезию и слабо ограничивает абсорбцию препарата в системный кровоток.

При наличии катетера в эпидуральном пространстве вводят по 50–60 мг (10–12 мл 0,5 % раствора) каждые 1,5–2 ч.

Для обеспечения послеоперационного обезбоживания используют 0,25 % раствор. Вначале вводят 0,5 мл раствора/кг/ч, затем скорость введения снижают до 0,2 мл/кг/ч.

Для обезбоживания родов вводят эпидурально 4–5 мл 0,25 % раствора, при операции кесарева сечения — 15–20 мл 0,5 % раствора.

|| **Внимание!** Не применяют для внутривенной регионарной анестезии (описаны случаи остановки сердца после снятия турникета).

Интратекально ▶

Вводят 10–15 мг препарата (2–3 мл 0,5 % раствора) на уровне L₁, при этом длительность анестезии составляет 1,25–2,5 ч; при необходимости обеспечить

анестезию до уровня Th_{10} вводят 15–20 мг (3–4 мл 0,5 % раствора), длительность анестезии при этом составляет 3–4 ч. Максимальная общая доза — 20 мг. Гипербарический раствор (*Spinal Heavy*) позволяет регулировать уровень анестезии путем изменения положения тела.

■ Левобупивакаин

Хирокаин (Chirocaine)

Abbott 0,25 %, 0,5 % и 0,75 % р-р для инъекций: ампулы 10 мл

Изомер бупивакаина со сходными свойствами.

Внимание! 0,75 % раствор противопоказан к применению в акушерской практике.

Дозировка и применение (см. таблицу 20–6)

■ Ропивакаин

Наропин (Naropin)

AstraZeneca 0,2; 0,75 и 1 % р-р для инъекций: флаконы 10 и 20 мл
0,2 % р-р для инъекций: в пласт. мешках 100 и 200 мл

Дозировка и применение

Для хирургической анестезии обычно применяют 0,75 и 1 % раствор, для обезболивания (родов и в послеоперационном периоде) — 0,2 % раствор. При применении 0,2 % раствора в рекомендуемых дозах моторный блок развивается редко. Максимальная суточная

доза составляет 800 мг, длительность действия при инфльтрационной анестезии — до 6 ч, при проводниковой — до 10 ч. Добавление адреналина в раствор ропивакаина не влияет на длительность анестезии.

Дозировку и применение ропивакаина для хирургической анестезии и обезбоживания см. таблицу 20–7. После артроскопической операции вводят для послеоперационного обезбоживания внутрь сустава 20 мл 0,75–1 % раствора.

■ Артикаин

Ультракаин (Ultracain)

Aventis 1 и 2 % р-р для инъекций: ампулы 5 и 20 мл
D-S (с адреналином)
68 мг / картридж 1,7 мл
4 % р-р для инъекций: ампула 2 мл
D-S forte (с двойной дозой адреналина)
68 мг / картридж 1,7 мл
4 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Дозировка и применение

1, 2 и 4 % раствор применяют для инфльтрационной и проводниковой анестезии. Максимальная доза составляет 6 мг/кг. Начало действия отмечено через 1–11 мин, продолжительность — 60–225 мин.

Растворы **D-S** и **D-S forte** применяют в стоматологической практике.

Есть сообщения о возможности использования артикаина для эпидуральной и спинальной анестезии.

Для обезбоживания родов вводят эпидурально 1 % раствор. Доза составляет 1–1,2 мг/кг, продолжительность анестезии — 1,5 ч, возможно повторное введение до общей дозы 6,5 мг/кг.

Таблица 20–6. Дозировка и применение левобупивакаина

| Процедуры | Концентрация препарата, мг/мл (%) | Объем, мл | Дозировка, мг |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Хирургическая анестезия: | | | |
| Эпидуральная анестезия | | | |
| ✓ на поясничном уровне | 5 (0,5 %) | 10–20 | 50–100 |
| | 7,5 (0,75 %) | 10–20 | 75–150 |
| ✓ кесарево сечение | 5 (0,5 %) | 15–30 | 75–150 |
| Спинальная | 5 (0,5 %) | 3 | 15 |
| Проводниковая анестезия | 2,5 (0,25 %) | 1–40 | Макс. 150 мг |
| | 5 (0,5 %) | 1–30 | |
| Перибульбарный блок | 7,5 (0,75 %) | 5–15 | 37,5–112,5 |
| Инфльтрационная анестезия | 2,5 (0,25 %) | 1–60 | Макс. 150 мг |
| Обезболивание: | | | |
| Эпидуральная анестезия родов | 2,5 (0,25 %) | 6–10 мл с интервалом не менее 15 мин | 15–25 |
| | 1,25 (0,125 %) | или 4–10 мл/ч | или 5–12,5 мг/ч |
| Послеоперационное эпидуральное обезбоживание на поясничном уровне | 1,25 (0,125 %) | 10–15 мл/ч | 12,5–18,75 мг/ч |
| | 2,5 (0,25 %) | 5–7,5 мл/ч | 12,5–18,75 мг/ч |

Таблица 20–7. Дозировка и применение ропивакаина

| Процедуры | Концентрация препарата, мг/мл (%) | Объем, мл | Дозировка, мг | Начало действия, мин | Длительность действия, ч |
|---|-----------------------------------|-----------|---------------|----------------------|--------------------------|
| Хирургическая анестезия | | | | | |
| Эпидуральная анестезия: | | | | | |
| ✓ на поясничном уровне | 7,5 (0,75 %) | 15–25 | 113–188 | 10–20 | 3–5 |
| ✓ кесарево сечение | 10 (1 %) | 15–20 | 150–200 | 10–20 | 4–6 |
| ✓ установление уровня блокады в грудном отделе | 7,5 (0,75 %) | 15–20 | 113–150 | 10–20 | 3–5 |
| Блокада нервных сплетений | 7,5 (0,75 %) | 5–15 | 38–113 | 10–20 | – |
| Проводниковая и инфильтрационная анестезия | 7,5 (0,75 %) | 10–40 | 75–300 | 10–25 | 6–10 |
| Проводниковая и инфильтрационная анестезия | 7,5 (0,75 %) | 1–30 | 7,5–225 | 1–15 | 2–6 |
| Обезболивание родов (эпидурально) | | | | | |
| Болюсно (интервал не менее 30 мин) | 2 (0,2 %) | 10–15 | 20–30 | 10–15 | 0,5–1,5 |
| Продолжительная инфузия | 2 (0,2 %) | 6–14 мл/ч | 12–28 мг/ч | – | – |
| Послеоперационное обезболивание | | | | | |
| Эпидуральная анестезия: | | | | | |
| ✓ болюсно (на поясничном уровне) | 2 (0,2 %) | 10–20 | 20–40 | 10–15 | 0,5–1,5 |
| ✓ продолжительная инфузия (в грудном и поясничном отделе) | 2 (0,2 %) | 6–14 мл/ч | 12–28 мг/ч | – | – |
| Проводниковая и инфильтрационная анестезия | 2 (0,2 %) | 1–100 | 2–200 | 1–5 | 2–6 |

Наркотические анальгетики для регионарной анестезии

Наличие опиатных рецепторов в задних рогах спинного мозга обуславливает эффективность применения наркотических агонистов при эпидуральном и интратекальном (в спинномозговой канал) введении. Их можно применять как самостоятельно, так и в сочетании с местными анестетиками. Основная их роль — повышение качества и продолжительности хирургической анестезии: они увеличивают сенсорный блок без влияния на длительность моторного блока.

В отечественной практике обычно эпидурально вводят **морфин** и **фентанил**. В мировой практике описано также регионарное введение **суфентанила** и **альфентанила**.

При очень травматичных вмешательствах эпидуральную анестезию наркотическими анальгетиками дополняют общей анестезией и искусственной вентиляцией легких.

Противопоказания

Обычные противопоказания для эпидуральной и спинальной анестезии (наличие инфекции в месте пункции, геморрагические диатезы, проведение антикоагулянтной терапии и другие) см. стр. 172.

Побочные действия

Введение наркотических анальгетиков (чаще **морфина**) может вызвать раннее (30–60 мин) или

позднее (через 4–12 ч) угнетение дыхания. Вероятность развития этого осложнения (а также тошноты, рвоты и задержки мочеиспускания у мужчин) прямо пропорционально зависит от дозы. Кроме того, нередко встречается кожный зуд.

При развитии угнетения дыхания показано введение **налоксона** (см. стр. 10). Зуд можно купировать введением **налбуфина** (нубаина; стр. 9) в дозе 2,5–5 мг (до 10 мг), при необходимости повторяют введение каждые 2–4 ч. Внутривенное введение **ондансетрона** (стр. 112) в дозе 0,1 мг/кг снижает частоту развития зуда.

Тошноту и рвоту купируют введением **метоклопрамида** (стр. 106).

Внимание! Эпидуральное и интратекальное введение наркотических агонистов требует тщательного контроля за состоянием пациента. Уровень сознания и адекватность дыхания оценивают каждый час в течение 12 ч.

■ Морфин

Формы выпуска и подробно о препарате см. стр. 4.

Гидрофильный опиоид, медленно диффундирует через твердую мозговую оболочку, но действует длительно. Медленное распространение позволяет получить обезболивание в грудном сегменте из поясничного введения.

Дозировка и применение*Эпидурально* ▶

Вводят только на поясничном уровне (обеспечивает аналгезию вплоть до грудного отдела позвоночника). Доза для взрослых составляет обычно 0,08–0,1 мг/кг:

- при операциях на нижних конечностях 2–3 мг
- при операциях на органах таза 3–4 мг
- на органах брюшной полости 5–7 мг
- на грудной клетке 7–10 мг.

Аналгетический эффект развивается через 10–15 мин, достигает максимума через 30–60 мин и длится после первой дозы 10–12 ч, после повторных введений — до 24 ч. Не рекомендуют превышать дозу 10 мг/сут.

Инtrateкально ▶

Взрослым вводят $1/10$ от эпидуральной дозы. Введение 0,2–1 мг может обеспечить обезболивание в течение 24 ч. Допустимо введение только в поясничной области. Не следует превышать объем введения 2 мл и вводить морфин инtrateкально повторно.

Постоянное внутривенное введение **наллоксона** со скоростью 0,6 мг/ч способно уменьшить риск развития серьезных побочных эффектов (угнетения дыхания).

■ Фентанил

Формы выпуска и подробно о препарате см. стр. 161.

Липофильный опиоид, в отличие от морфина, не распространяется широко и требует подведения к зоне обезболивания.

Дозировка и применение

Доза для эпидуральной анестезии составляет: в виде монотерапии — 150–200 мкг, при добавлении к местному анестетику — 50–150 мкг.

Инtrateкально вводят в дозе 50–100 мкг (И. А. Шурыгин рекомендует вводить не более 25 мкг, обычно 10–15 мкг, т. е. 0,2–0,3 мл 0,005 % раствора). Действие развивается через 5 мин и длится около 4–6 ч.

■ Суфентанил

Формы выпуска и о препарате см. стр. 161.

Дозировка и применение*Эпидурально* ▶

Вводят болюсно в дозе 0,2–1 мкг/кг (10–60 мкг). Действие развивается через 5 мин, длительность — около 2–4 ч.

При необходимости применяют в виде инфузии со скоростью 0,1–0,6 мкг/кг/ч.

Инtrateкально ▶

Доза составляет 0,02–0,08 мкг/кг.

■ Альфентанил

Формы выпуска и о препарате см. стр. 161.

Дозировка и применение*Эпидурально* ▶

Вводят болюсно в дозе 10–20 мкг/кг, при необходимости применяют в виде инфузии со скоростью 100–250 мкг/ч.

Адренергические агонисты для регионарной анестезии

Действие адренергических агонистов при эпидуральном и инtrateкальном введении опосредовано через α_2 -адренорецепторы проводящих путей спинного мозга. Добавление адренергических агонистов в раствор местного анестетика при проведении *спинальной анестезии* позволяет усилить и удлинить анестезию. Используют **адреналин** в дозе 0,2–0,25 мг (описано удлинение времени хирургической анестезии на 50 %), **фенилэфрин** (мезатон) — 2–5 мг (в дозе 5 мг увеличивает время хирургической анестезии на 100 %) или **клонидин** (клофелин) — 75–150 мкг. В настоящее время адреналин инtrateкально вводят редко из-за его способности вызывать ишемическое повреждение спинного мозга.

Добавление **адреналина** в раствор местного анестетика при проведении *эпидуральной анестезии* (в концентрации 1 : 200 000, или 5 мкг/мл) также удлиняет длительность обезболивания, однако при этом отмечено усугубление артериальной гипотензии (за счет вазодилатации, опосредованной β_2 -адренорецепторами).

Добавление адреналина в раствор местного анестетика при проведении других методов анестезии (проводниковой, инфльтрационной) уменьшает пиковую концентрацию местного анестетика в крови и снижает риск проявления токсичности. Указанный эффект не отмечен при применении **фенилэфрина** (мезатона).

Клонидин (клофелин) при регионарной анестезии вызывает аналгезию с седацией и брадикардией, но без угнетения дыхания. Эпидурально его чаще применяют в онкологической практике у пациентов с выраженным болевым синдромом, у которых применение опиоидов не позволяет достичь адекватной анестезии (можно сочетать с эпидуральным введением **морфина**). Отмечена большая эффективность клонидина при нейропатическом характере болей, чем при соматических и висцеральных болях.

Описано также применение клонидина (клофелина) для хирургической анестезии.

■ Клонидин (клофелин)

Формы выпуска и подробно о препарате см. стр. 292.

Противопоказания

Клонидин (клофелин) не рекомендуют применять в акушерстве, в послеродовом периоде и с целью

послеоперационного обезболивания. Не применяют для обезболивания выше С₄ сегмента.

Побочные действия

Эпидуральное и интратекальное введение клонидина связано с риском развития выраженной артериальной гипотензии, брадикардии и седации. В отличие от опиоидов, не вызывает угнетения дыхания.

Дозировка и применение

Эпидурально ▶

Доза для хирургической анестезии составляет 100–150 мкг (действие начинается через 5–6 мин,

достигает максимума через 15–30 мин и длится до 8,5 ч), в комбинации с местным анестетиком — 75 мкг.

Для послеоперационного обезболивания начальная скорость инфузии составляет 30 мкг/ч. В зависимости от полученного эффекта скорость инфузии можно уменьшить или увеличить (но не более 40 мкг/ч).

Интратекально ▶

Доза для спинальной анестезии составляет 50–100 мкг.

Средства для инфузионной терапии

| | |
|--|-----|
| 21. Кровь, компоненты и препараты крови _____ | 180 |
| 22. Искусственные коллоидные растворы _____ | 184 |
| 23. Кристаллоидные солевые растворы _____ | 189 |
| 24. Средства для парентерального питания _____ | 196 |

В качестве средств для инфузионной терапии применяют кровь, компоненты и препараты крови, коллоидные растворы, электролитные (солевые) растворы и средства для парентерального питания.

Глава 21

Кровь, компоненты и препараты крови

В настоящее время для применения этой группы препаратов требуется письменное согласие пациентов. Существует значительное количество людей, которые отказываются от переливания крови и ее компонентов как по религиозным (члены секты Свидетелей Иеговы), так и по другим причинам (из-за высокого риска передачи гематогенных инфекций). Факторы риска представлены в таблице 21–1.

Таблица 21–1. Факторы риска при переливании крови

| Иммунологические |
|---|
| Несовместимость по системе ABO, по резус-фактору, по эритроцитарным антигенам системы Келл, реже — Даффи (Fy) и Кидд (Yk). |
| При массивной гемотрансфузии (больше 30 % ОЦК) развивается синдром «гомологичной крови», как реакция реципиента на чужеродную ткань донора, с расстройством гемодинамики в малом и большом кругах кровообращения и микроциркуляторном русле. |
| Инфекционные |
| Бактериальное загрязнение (бактерии могут присутствовать в крови донора или попасть в препарат крови в процессе заготовки, обработки и хранения). |
| Вирусы гепатита В и С, ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека (HTLV), цитомегаловирус, парвовирус, другие системные инфекции (сифилис, малярия), а также прионы (вызывают болезнь Крейтцфельда–Якоба). |
| Технические |
| Гиперволемиа, воздушная эмболия, эмболизация микросгустками (при отсутствии специальных фильтров), передозировка антикоагулянтов (цитрата), гипокальциемиа, нарушение температурного режима (гипотермия или перегревание компонентов крови с развитием гемолиза), ацидоз и гиперкалиемиа. |

Цельная кровь

До недавнего времени цельную кровь считали наиболее эффективным и универсальным средством лечения. В настоящее время к цельной крови относятся как к препарату, который лишен свойств крови, циркулирующей в кровеносном русле. Углубленное изучение лечебных свойств цельной крови выявило, что заготовка, консервирование и хранение цельной

крови изменяют ее первоначальные свойства. Переливание цельной крови связано с повышенным риском развития осложнений, поэтому единственным показанием для переливания цельной крови является полное отсутствие у врача других средств лечения.

Предпочтение следует отдавать препаратам крови.

Компоненты крови

В настоящее время цельную кровь разделяют путем центрифугирования и сепарации на компоненты: эритроцитарную массу, нативную плазму (из нее готовят свежзамороженную плазму), тромбоцитарную массу, тромбоконцентрат, лейкоцитарную массу. Из плазмы крови готовят альбумин, протеин, а также **антитромбин III** (см. стр. 330), активированный протеин С (**дротрекोगин альфа**; стр. 331), средства для лечения гемофилии (стр. 351) и иммунные препараты (стр. 767).

Проведение проб на совместимость

Прежде чем приступить к переливанию крови или ее компонентов, следует убедиться в их пригодности.

Определение группы крови проводят в реакции прямой агглютинации со стандартными геагглютинирующими сыворотками, содержащими полные антитела против антигенов А и В, или реагентами с моноклональными антителами. На плоскую смачиваемую поверхность, маркированную по группам крови, помещают по 2–3 капли стандартных сывороток и добавляют в нее небольшую каплю эритроцитов (соотношение сыворотки и крови должна составлять 10 : 1). Перед проведением гемотрансфузии в обязательном порядке определяют группу крови больного (реципиента) и группу крови донора (крови из пакета или флакона). Эти исследования проводят при каждой гемотрансфузии. Группу крови больного (реципиента) определяют в его присутствии. Наблюдают за ходом реакции в течение 5 мин. При наличии агглютинации добавляют каплю физиологического раствора. Интерпретация результатов определения группы крови представлена в таблице 21–2.

Индивидуальную совместимость определяют при помощи пробы с 33 % раствором полиглюкина. В пробирку помещают 2 капли сыворотки больного, 1 каплю эритроцитов донора и 1 каплю 33 % раствора полиглюкина. Пробирку наклоняют и медленно поворачивают,

через 3–5 мин в нее добавляют 3–5 мл физиологического раствора. Если в пробирке наблюдается агглютинация, кровь донора и реципиента несовместимы.

Биологическую пробу проводят, струйно переливая 10–15 мл инфузионного раствора (эритроцитарной массы, свежзамороженной плазмы), после чего в течение 3 мин наблюдают за состоянием пациента. Пробу повторяют 3 раза. При отсутствии реакции (учащение пульса, одышка, затрудненное дыхание, гиперемия лица, боли в пояснице) переливание крови и компонентов крови продолжают.

■ Эритроцитарная масса

Основной компонент цельной крови, получают путем центрифугирования. 1 доза составляет 250–300 мл. Гематокрит 85–95 %. Срок хранения зависит от применяемого консерванта: при использовании глюцира и цитроглюкофосфата он составляет 21 день, при использовании CPDI и Эритронафа — 35 дней, при использовании Адсола и SIGM он увеличивается до 41 суток. Кислород-транспортная способность эритроцитов напрямую зависит от срока хранения.

Показания

- 1 Гиповолемия вследствие острой кровопотери (свыше 30 % объема циркулирующей крови).
- 2 Выраженная анемия (Американское общество анестезиологов сформулировало рекомендации следующим образом: «гемотрансфузия редко показана при уровне гемоглобина выше 110 г/л и почти всегда показана при уровне гемоглобина ниже 60 г/л»).

Противопоказания

Приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия. Осторожно применяют при тромбоэмболических заболеваниях, обусловленных повышенной вязкостью крови.

Дозировка и применение

Внимание! Трансфузию эритроцитарной массы проводят только после проведения комплекса исследований и проб на совместимость (на групповую и резус-совместимость, биологической пробы).

Эритроцитарную массу вводят внутривенно без разведения или в разведении (1 : 1) 0,9 % раствором натрия хлорида, низкомолекулярным декстраном, 5 % раствором альбумина или свежзамороженной плазмой.

Возможно введение эритроцитарной массы без разведения с одновременной трансфузией солевого раствора через тройник (таким образом избегают разведения эритроцитарной массы и улучшают текучесть трансфузионной среды).

1 дозу вводят при необходимости повысить гематокрит приблизительно на 3 % и гемоглобин на 10–15 г/л.

Таблица 21–2. Определение группы крови по системе АВО

| Группа крови | Стандартные сыворотки | | | |
|--------------|-----------------------|-------|--------|--------|
| | 0(I) | A(II) | B(III) | AB(IV) |
| I | – | – | – | – |
| II | + | – | + | – |
| III | + | + | – | – |
| IV | + | + | + | – |

+ — наличие агглютинации.

■ Эритроцитарная масса (отмытые эритроциты)

Для уменьшения риска сенсibilизации пациента, заражения вирусным гепатитом и ВИЧ-инфекцией и предупреждения посттрансфузионных осложнений эритроцитарную массу многократно (3–5 раз) отмывают физиологическим раствором, что позволяет полностью удалить плазму с белками, более 70 % тромбоцитов и около 50 % (при 3-кратном) или 75–80 % (при 5-кратном) лейкоцитов.

1 доза составляет около 150 мл. Срок хранения — 1 сутки с момента приготовления при температуре плюс 4°C.

Показания

Те же, что для эритроцитарной массы, у пациентов, сенсibilизированных к плазменным белкам и при наличии несовместимости по системе HLA.

Противопоказания / Дозировка и применение

См. *Эритроцитарная масса*.

■ Свежезамороженная плазма

Плазму получают из цельной крови путем плазмафереза. Она содержит лабильные (V, VIII) и стабильные (II, VII и IX) факторы свертывания, альбумин и иммуноглобулины. Для увеличения срока хранения и сохранности ценных составных элементов (факторов свертывания) сразу же после получения нативную (жидкую) плазму замораживают. В технологически правильно приготовленной свежезамороженной плазме должно содержаться не менее 70 % VIII фактора свертывания.

Свежезамороженную плазму хранят при температуре ниже 30°C в течение до 1 года или при минус 18–25°C в течение 3 месяцев.

1 доза составляет 200–350 мл плазмы.

Показания

Профилактика и лечение ДВС-синдрома, снижение содержания в крови факторов свертывания, передозировка непрямым антикоагулянтами.

Дозировка и применение

Внимание! Трансфузию свежезамороженной плазмы проводят с учетом совместимости по системе ABO. В обязательном порядке проводят «биологическую» пробу.

Перед использованием свежезамороженную плазму размораживают в «водяной бане» при температуре плюс 37°C. Размороженную плазму переливают немедленно (в течение не более 1 ч) в быстром темпе — струйно или быстрыми каплями (медленная трансфузия способствует разрушению плазмен-

ных белков и инактивации факторов свертывания). Свежезамороженная плазма повторному замораживанию не подлежит.

Разовая доза составляет обычно 5–20 мл/кг (при ДВС-синдроме может потребоваться более высокая доза); при необходимости через 4–6 ч введение повторяют в половинной дозе.

■ Тромбоциты (тромбоцитарная масса и тромбоконцентрат)

Тромбоциты — это клетки крови, отвечающие за первичный гемостаз и включение плазменного этапа процесса свертывания крови. *Тромбоцитарная масса* представляет собой концентрат тромбоцитов, получаемый путем центрифугирования цельной крови. 1 доза = 30–40 мл, содержит тромбоциты в количестве 50–60 × 10⁹/л, некоторое количество фибриногена, факторы свертывания V и VIII. Введение одной дозы тромбоцитарной массы повышает содержание тромбоцитов в крови на 5000–8000 в 1 мкл.

Тромбоконцентрат получают при помощи сепарации клеток крови, содержание тромбоцитов в тромбоконцентрате — 500–600 × 10⁹/л.

Тромбоциты хранят при температуре плюс 4°C в течение 1 суток.

Показания

Тромбоцитопения менее 20 000/мм³ (в условиях сепсиса и ДВС-синдрома может быть необходимо переливание тромбоцитов при их содержании в крови менее 50 000 или даже менее 100 000/мм³); подготовка к операции на фоне тромбоцитопении (тромбоциты менее 50 000/мм³) или тромбоцитопатии; кровотечение вследствие тромбоцитопении или тромбоцитопатии.

Противопоказания

Тромбоцитопеническая пурпура (за исключением кровотечения, угрожающего смертью).

Контроль

Тромбоциты через 1 ч и 24 ч; длительность кровотечения через 1 ч и 24 ч.

Дозировка и применение

Внимание! Трансфузию тромбоцитов проводят с учетом совместимости по системе ABO (несовместимость по системе ABO снижает приживляемость перелитых тромбоцитов). В то же время при отсутствии других возможностей допустимо переливание тромбоцитов 0 (I) группы крови. Желательно соблюдать также совместимость по резус-фактору.

Трансфузию проводят со скоростью 30–40 капель в минуту. Обычно вводят вначале 6–8 доз тромбоцитарной массы или 1 дозу тромбоконцентрата в сутки. Спленомегалия, сепсис, ДВС-синдром и массивное кровотечение могут потребовать увеличения числа доз (на $1/2$ – $3/4$). Может потребоваться повтор-

ная трансфузия в течение 3–5 суток. Критерием эффективности служит не улучшение лабораторных показателей, а остановка кровотечения.

■ Лейкоцитарная масса

Компонент крови, содержит не менее 60 % гранулоцитов. 1 доза составляет от 50 до 300 мл (содержит около 10×10^9 лейкоцитов/л).

Лейкоцитарную массу хранят при температуре минус 20–24°C в течение до 24 ч (желательно использовать ее в срок до 8 ч).

Показания

Сепсис с выраженной нейтропенией (число гранулоцитов меньше $500/\text{мм}^3$) и отсутствием реакции на антибактериальную терапию. Оказывает временный эффект (не применяют у пациентов со стойким угнетением гранулоцитопоэза), не вызывает повышения содержания гранулоцитов в крови (перелитые гранулоциты мигрируют в очаг воспаления); критерием эффективности будет положительная динамика клинической картины.

Не применяют с целью профилактики.

Побочные действия

Гепатит, аллергические реакции, инфильтрация легких.

Дозировка и применение

Внимание! Трансфузию лейкоцитарной массы проводят с учетом совместимости по системе ABO (желательно также и по резус-фактору из-за присутствия в препарате примеси эритроцитов). Подбор препарата по системе HLA повышает эффективность лечения.

Внутривенно вводят 1 дозу в течение 2–4 ч. Обычно применяют 1 раз в день в течение 4–6 суток (до восстановления собственного гранулоцитопоэза). Эффект повторных трансфузий снижается из-за аллоиммунизации.

Препараты крови

■ Белковая фракция крови; протеин

Плазма-плекс (Plasma-Plex)

Centeon 5 % р-р для инфузии: флакон 50, 250 и 500 мл

Плазмотеин (Plasmotein)

Alpha Therapeutic 5 % р-р для инфузии: флакон 50, 250 и 500 мл

Протеин (Proteinum)

Многие производители Р-р для инфузии: флакон 200 и 400 мл

Осмотический эквивалент плазмы, на 75–80 % состоит из альбумина. Термическая обработка при изготовлении сводит к минимуму риск передачи гепатита.

Показания

Коллоидный плазмозаменитель для неотложной терапии шока, вызванного травмой, хирургическим вмешательством, ожогом или инфекцией.

Противопоказания

Выраженная анемия, сердечная недостаточность. Осторожно применяют у пациентов со сниженным сердечным резервом и при отсутствии дефицита альбумина (быстрое увеличение объема плазмы может вызвать отек легких).

Побочные действия

Гиперволемиа, аллергические реакции, артериальная гипотензия в результате повышенного высвобождения кининов.

Дозировка и применение

Внутривенно вводят без разведения со скоростью не более 10 мл/мин из-за опасности развития артериальной гипотензии. Не следует вводить одновременно с другими препаратами.

Обычная начальная доза составляет 250–500 мл; повторно вводят по мере необходимости до общей дозы не более 1000 мл/сутки.

■ Альбумин

Альбумин (Albumin)

Многие производители 5, 10 и 20 % р-ры для инфузии: флакон 50, 100 и 200 мл

Плазбумин (Plasbumin)

Bayer 20 % р-р для инфузии: флакон 50 мл

Уман альбумин (Uman albumin)

Kedrion 20 % р-р для инфузии: флакон 50 и 100 мл

Альбумин — один из основных белков плазмы крови, обладает водоудерживающим, реологическим, детоксицирующим и транспортным свойствами. 5 % раствор осмотически эквивалентен плазме; коллоидный эффект используют при лечении пациентов с секвестрацией жидкости (в третьем пространстве) и с умеренной кровопотерей. Гиперонкотические 10–20 % растворы применяют для возмещения белка у пациентов, не способных синтезировать эндогенный белок или с избыточными его потерями.

Показания

Объемное плазмозамещение при гиповолемии в результате операции, ожога, при кишечной непроходимости и значительной кровопотере.

10–20 % растворы: замещение альбуминовой фракции при длительной гиповолемии вследствие гипоальбуминемии (при нефротическом синдроме, печеночной недостаточности и некоторых типах гипопроотеинемии).

Последние исследования поставили под сомнение эффективность и безопасность применения альбумина при некоторых неотложных ситуациях, например, при ожогах, сепсисе и массивной кровопотере, однако для окончательного суждения требуются дополнительные исследования. По меньшей мере, в интенсивной терапии не рекомендуют рутинное назначение альбумина.

Внимание! Гипоальбуминемия сама по себе не является достаточным показанием для назначения альбумина. При кровотечении более подходящим объемзамещающим раствором является свежезамороженная плазма.

Противопоказания

Сердечная недостаточность, выраженная хроническая анемия, аллергическая реакция на альбумин. Осторожно применяют у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелой легочной инфекцией.

Побочные действия

Гиперволемия, застойная сердечная недостаточность и отек легких, аллергическая реакция с артериальной гипотензией (из-за высвобождения кининов).

Дозировка и применение

Внутривенно вводят капельно или струйно без разведения или в разведении (1 : 1) 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы.

Разовая доза составляет 0,5–1 г/кг; суточная — 6 г/кг.

Глава 22

Искусственные коллоидные растворы

В качестве искусственных коллоидных плазмозаменителей применяют три группы средств: декстраны, препараты гидроксиэтилкрахмала и препараты желатина. Основное показание к их применению — профилактика и лечение гиповолемии и артериальной гипотензии вследствие гиповолемии, а также необходимость гемодилюции (разведения крови), в т. ч. при заготовке крови, и заполнение экстракорпорального контура (например, в аппарате искусственного кровообращения).

Искусственные коллоидные плазмозаменители недостаточно эффективны для поддержания объема циркулирующей плазмы при ожогах и перитоните, когда потери белка, воды и электролитов происходят в течение нескольких дней и недель. В этой ситуации следует использовать препараты крови.

Декстраны

Декстран является полисахаридом бактериального происхождения, который подвергают кислотному гидролизу с целью получения необходимой молекулярной массы. По химической структуре он подобен гликогену и способен включаться в метаболизм человеческого организма с расщеплением до глюкозы.

Применяют высокомолекулярные и низкомолекулярные декстраны.

Внимание! Применение раствора декстрана может препятствовать правильному определению группы и резус-принадлежности (способствует замедлению наступления агглютинации).

■ Высокомолекулярные декстраны

Декстран-70 или 75 (Dextran-70, -75)

McGaw

Гентран-70 или 75 (Gentran-70, -75)

Baxter

Лонгастерил-70 (Longasteril-70)

Fresenius

Макродекс (Macrodex)

Medisan

Онковертин-70 (Oncovertin-70)

B. Braun

Полиглюкин (Polyglucin)

Многие производители

Полиглюсол (Polyglusol)

Белмедпрепараты Р-р декстрана 60–80 + электролиты (натрий, калий, кальций, магний, хлор, ацетат): флакон 400 мл

Рондферрин (Rondferrin)

Белмедпрепараты 6 % р-р декстрана-60 + 90 % р-р хлорида натрия + ионы железа, меди, кобальта: флакон 400 мл

Декстран со средней молекулярной массой 60 000–75 000 (от 15 000 до 150 000) используют в качестве гемодинамического средства, восстанавливающего и поддерживающего объем циркулирующей крови (ОЦК). Из-за молекулярной массы, превышающей почечный порог, он долго удерживается в сосудистом русле, очень медленно проходит через сосудистую стенку и нормализует гемодинамику за счет привлечения жидкости из интерстициального пространства.

Осмолярность растворов высокомолекулярных декстранов составляет 308–324 мосм/л, волемический коэффициент (отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора) — около 120 %.

Показания

Гиповолемия и артериальная гипотензия, вызванная гиповолемией.

Рондферрин — стимуляция гемопоза после проведения курса химио- и лучевой терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение гемостаза, повышенное внутричерепное давление, декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, почечная недостаточность в стадии олиго- и анурии.

Безопасность применения во время беременности не установлена, в исключительных случаях возможно применение в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции (0,001 % случаев), гипероволемия.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения капельно или струйно (при выраженной артериальной гипотензии) или внутриартериально взрослым 400–1200 мл/сут (максимум 20 мл/кг/сут), детям — 20 мл/кг/сут.

Рондферрин вводят для стимуляции гемопоза после курса химио- и лучевой терапии в дозе 3–5 мл/кг/сут в течение 4–6 дней.

■ Низкомолекулярные декстраны

Лонгастерил-40 (Longasteril-40)

Fresenius

Онковертин-40 (Oncovertin-40)

B. Braun

Реомакродекс (Rheomacrodex)

Medisan

Реополиглюкин (Rheopolyglucin)

Многие производители

Декстран со средней молекулярной массой 30 000–40 000 используют в качестве реологически активного и дезинтоксикационного средства. При шоке он увеличивает артериальное и центральное венозное давле-

ние, венозный возврат и сердечный выброс, снижает вязкость крови и периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает агрегацию эритроцитов и других форменных элементов, а также усиливает диурез за счет осмотического механизма. Есть сведения, что применение низкомолекулярного декстрана уменьшает риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза и эмболических осложнений.

2,5 % раствор низкомолекулярного декстрана по коллоидно-осмотическим свойствам эквивалентен плазме. Около 50% введенного препарата выделяется с мочой в течение 3 ч (у пациентов с нормоволемией), 60 % — в течение 6 ч и около 75 % — в течение первых суток; оставшиеся 25 % частично гидролизуются и выделяются с мочой, частично окисляются и выделяются с калом.

Осмолярность растворов низкомолекулярных декстранов составляет 308–374 мосм/л, волемический коэффициент (отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора) — около 130 %.

Показания

Гиповолемия, нарушение реологических свойств крови и капиллярного кровотока, лечение и профилактика тромбозов и шока.

Противопоказания

1. Гиперчувствительность.
2. Нарушение гемостаза (гипофибриногенемия, тромбоцитопения, коагулопатия), включая вызванное применением лекарственных средств (гепарина, варфарина).

Осторожно применяют у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, отеком легких и почечной недостаточностью в стадии олиго- и анурии.

Безопасность применения во время беременности не установлена, в исключительных случаях возможно применение в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения капельно или струйно, взрослым 400–1200 мл/сут (максимум 20 мл/кг/сут), детям — 20 мл/кг/сут. Не следует применять препарат свыше 5 дней.

■ Декстран + маннитол

Реоглюман (Rheogluman)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | 10 % р-р декстрана-40 + 5 % р-р маннитола в физиологическом р-ре: флакон 400 мл |
|-----------------------------|---|

Показания и противопоказания

См. *Низкомолекулярные декстраны*.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения капельно или струйно, взрослым 400–1200 мл/сут (максимум 20 мл/кг/сут), детям — 20 мл/кг/сут.

Препараты гидроксиэтилкрахмала

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК, Hydroxiethyl starch, HES) — искусственный гликогенподобный полисахарид, который получают из кукурузного крахмала путем частичного гидролиза амилопектина с последующим гидроксилированием продукта расщепления. Препарат частично выводится почками путем клубочковой фильтрации, частично секвестрируется в тканях с последующим окислением. Полагают, что отличительной особенностью ГЭК является нормализация проницаемости капилляров.

Внимание! Введение препаратов гидроксиэтилкрахмала приводит к повышению активности в крови Υ -амилазы, что может препятствовать правильной оценке этого показателя у больных острым панкреатитом.

Волювен (Voluven)

Fresenius 6 % р-р для инфузии: флакон и пакет 250 и 500 мл

Венофундин (Venofundin)

B. Braun 6 % р-р для инфузии: пакет 250, 500 и 1000 мл

Препарат гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 130 000 и степенью замещения 0,4. По сравнению с препаратами 200/0,5 (пентастарч), волювен обладает лучшей фармакокинетикой (практически не накапливается в тканях) при сохранении объемзамещающих свойств. 6 % раствор является изотоническим, волемический коэффициент (отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора) — 100 % в течение 4 ч.

Показания

Гиповолемия; создание гемодилюции, заполнение экстракорпорального контура.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженные нарушения гемостаза, застойная сердечная недостаточность, гипергидратация и гиперволемиа, внутричерепное кровоизлияние, почечная недостаточность в стадии олиго- и анурии. Не применяют у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Перегрузка объемом, опасные для жизни анафилактические реакции (отек гортани, крапивница),

при длительном применении в большой дозе — кожный зуд.

Возможно влияние на систему свертывания крови (удлинение времени кровотечения).

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения, обычная доза составляет 500–1000 мл; максимальная суточная доза для взрослых — 50 мл/кг, детей и подростков старше 10 лет — 33 мл/кг, детей младше 10 лет и новорожденных — 25 мл/кг.

ГиперХАЕС (HyperHAES)

Fresenius Р-р для инфузии: пакет 250 мл

Препарат гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 200 000 и степенью замещения 0,5 с добавлением раствора натрия хлорида до концентрации 7,2 %. Гипертонический изотонический раствор.

Показания

Острая гиповолемия (рекомендуют вводить однократно в качестве начальной терапии с целью быстрого повышения ОЦК, так называемая «малообъемная реанимация»; значительный прирост ОЦК следует немедленно стабилизировать введением солевых растворов).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипергидратация и гиперволемиа, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность в стадии анурии, беременность (до момента извлечения ребенка).

Побочные действия

Перегрузка объемом (вплоть до развития отека легких), артериальная гипотензия, тахи- или брадикардия, гипернатриемия, гиперхлоремия, опасные для жизни анафилактические реакции (отек гортани, крапивница, шок), тромбофлебит (при введении в периферическую вену).

Возможно влияние на систему свертывания крови (удлинение времени кровотечения).

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения однократно в течение 2–5 мин, разовая доза составляет 4 мл/кг (250 мл для пациента 60–70 кг). Можно вводить в периферическую вену, хотя предпочтительный путь введения — центральная вена.

■ Гетастарч**Геспан (Hespan)**

Du Pont

Стабизол (Stabisol)

Berlin Chemie/Menarini 6 % р-р для инфузии: флакон 250 и 500 мл

Препарат гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 450 000 (от 10 000 до 1 000 000) и степенью замещения 0,6–0,8. При лечении шока гемодинамические эффекты сходны с эффектами альбумина; обладает меньшей антигенной активностью, чем декстран. Волемический коэффициент (отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора) — 100 % в течение 4 ч; гидроксиэтильные группы глюкозных остатков замедляют распад препарата, вызванное им увеличение объема плазмы может сохраняться до 24–36 ч.

Показания

Гиповолемия; дополнительное средство при проведении лейкафереза для увеличения выхода гранулоцитов при центрифугировании.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженные нарушения гемостаза, застойная сердечная недостаточность, гипергидратация и гиповолемия, внутричерепное кровоизлияние.

Осторожно применяют при почечной недостаточности в стадии олиго- и анурии.

Безопасность применения во время беременности и у детей не установлена, в исключительных случаях возможно применение в период лактации.

Побочные действия

Рвота, температурная реакция, озноб, кожный зуд, увеличение околоушных и подчелюстных слюнных желез, гриппоподобные симптомы, головная боль, миалгия, периферические отеки, перегрузка объемом, опасные для жизни анафилактические реакции (отек гортани, крапивница).

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения, обычная доза составляет 500–1000 мл; максимальная в первый день — 20 мл/кг.

■ Пентастарч

Гемохес (Haemohes)

B. Braun 6 и 10 % р-р для инфузии: пакет 500 мл и флакон 250 и 500 мл

Инфукол ГЭК (Infukoll HES)

Serum Werk 6 и 10 % р-р для инфузии: флакон 100, 250 и 500 мл и пакет 250 и 500 мл

Рефортан Н (Refortan N)

Berlin Chemie/Menarini 6 % р-р для инфузии: флакон 250 и 500 мл

Плюс — 10 % р-р для инфузии: флакон 500 мл

ХАЕС-стерил (HAES-steril)

Fresenius 6 и 10 % р-р для инфузии: флакон 250 и 500 мл

Препарат гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 200 000 и степенью замещения 0,5. 6 % раствор является изоонкотическим, 10 % раствор — гипертоническим. Волемическое действие (отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора) 6 % раствора составляет 100 %, 10 % раствора — 130–140 %. Способность удерживать воду в сосудистом русле сохраняется в течение 4–6 ч. Кроме того, восстанавливает расстройство микроциркуляции и улучшает доставку кислорода к органам и тканям.

Показания

Гиповолемия, создание гемодилюции, нарушение реологических свойств крови и капиллярного кровотока; дополнительное средство при проведении лейкафереза для увеличения выхода гранулоцитов при центрифугировании.

Противопоказания

См. *Гетастарч*.

Противопоказан также в I триместре беременности.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения, обычная доза составляет 500–1000 мл; максимальная в первый день для 10 % раствора — 20 мл/кг, для 6 % раствора — 33 мл/кг. Общая вводимая доза не должна превышать 5 л за 4 нед.

■ Препараты желатина

Желатин — денатурированный белок, получаемый из коллагена животных тканей. Инфузионные среды на основе желатина применяют в качестве плазмозамещающего раствора при травмах, кровотечениях, ожогах и интоксикациях. Они в меньшей степени, чем другие искусственные коллоиды, влияют на систему гемостаза.

■ Желатин

Желатиноль (Gelatinol)

Многие производители 8 % р-р для инфузии: флакон 250 и 450 мл

Гелофузин (Gelifusine)

B. Braun 4 % р-р для инфузии: флакон 500 мл

Сравнительная характеристика гелофузина и желатиноля представлена в таблице 22–1.

Показания

Гиповолемия.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний нет. Осторожно применяют при остром и хроническом нефрите.

Побочные действия

Аллергические реакции. После введения препарата в течение 2 сут в моче обнаруживают белок.

Дозировка и применение

Максимальная разовая доза составляет 2000 мл. Учитывая, что гелофузин в меньшей степени способен вызывать осмотический нефроз, имеется опыт применения препарата в объеме до 4 л/сут без каких-либо побочных действий.

Модегель (Modegelum)

Самсон-Мед 8 % р-р для инфузии флак. 200, 450 и 500 мл

Препарат деионизированного желатина.

Показания

Гиповолемия, заполнение экстракорпорального контура, ресуспензия эритроцитарной массы (консервирует эритроциты на срок 21 день).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипергидратация и гиповолемия, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность в стадии анурии.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно без разведения, максимальная суточная доза — 2 л.

Таблица 22–1. Сравнительная характеристика гелофузина и желатиноля (М. В. Захаров и соавт., 2002)

| | Гелофузин | Желатиноль | Плазма крови |
|---|--|---|--------------|
| Состав | 4 % р-р модифицированного жидкого желатина | 8 % р-р частично гидролизованного пищевого желатина | — |
| Осмолярность, мосм/л | 274 | 371 | 280–290 |
| Средняя молекулярная масса | 30 000 | 15 000–20 000 | — |
| Коллоидно-осмотическое давление, мм рт. ст. | 33,3 | 16–21 | 16–24 |
| Волемический коэффициент ¹ | 100 % в течение 3–4 ч | 60 % в течение 1–2 ч | — |
| Натрий, ммоль/л | 154 | 162 | 138–142 |
| Кальций, ммоль/л | менее 0,4 | 9,38 | 2,2–2,6 |
| Калий, ммоль/л | менее 0,4 | 0,4 | 3,5–5,0 |
| Хлор, ммоль/л | 120 | 162 | 96–105 |

¹Волемический коэффициент — отношение прироста объема циркулирующей крови к объему введенного раствора.

Глава 23

Кристаллоидные солевые растворы

Кристаллоидные растворы применяют как для восполнения дефицита жидкости, восстановления водно-электролитного баланса и осмотического давления крови, так и для поддержания водно-электролитного баланса у пациентов, например, в послеоперационном периоде. Кристаллоидные растворы имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через сосудистую стенку (в течение 1–3 ч после внутривенной трансфузии).

Суточная потребность организма в воде и основных электролитах представлена в таблице 23–1.

Таблица 23–1. Суточная потребность организма в воде и электролитах (в расчете на «идеальную» массу тела)

(Herfindal E. T., Gourley D. R., Linda Lloyd Hart, 1992)

| | Вода |
|-------------|---------------------|
| менее 10 кг | 100 мл/кг |
| 10–20 кг | 50 мл/кг |
| более 20 кг | 20 мл/кг |
| | Электролиты |
| Натрий | 3 ммоль/100 мл воды |
| Калий | 2 ммоль/100 мл воды |
| Хлор | 2 ммоль/100 мл воды |
| Кальций | 0,05–0,1 ммоль/кг |
| Магний | 0,05 ммоль/кг |

■ Натрия хлорид

Хлорид натрия — основная соль внеклеточного пространства. Гипонатриемия (меньше 130 мэкв/л) проявляется слабостью, тошнотой, дезориентацией, головной болью и сонливостью, в тяжелых случаях возможны судороги и кома. Классификация содержания натрия в плазме крови представлена в таблице 23–2.

Таблица 23–2. Содержание натрия в плазме крови (Sprigings D. C., Chambers J. B., 2001)

| Концентрация натрия в плазме, ммоль/л | Состояние |
|---------------------------------------|--------------------------|
| более 155 | Тяжелая гипернатриемия |
| 150–155 | Умеренная гипернатриемия |
| 143–149 | Легкая гипернатриемия |
| 138–142 | Норма |
| 130–137 | Легкая гипонатриемия |
| 124–129 | Умеренная гипонатриемия |
| менее 125 | Тяжелая гипонатриемия |

В 1 г NaCl содержится 17,1 мэкв натрия и 17,1 мэкв хлорида. Осмолярность растворов натрия хлорида представлена в таблице 23–3.

Таблица 23–3. Осмолярность растворов натрия хлорида

| Концентрация NaCl | Осмолярность |
|-----------------------------|--------------|
| 0,45 % | 155 |
| 0,9 % (физиологический р-р) | 308 |
| 3 % | 1030 |
| 5 % | 1710 |

Показания

0,9 % р-р: восполнение дефицита натрия и хлоридов; среда для внутривенного капельного введения лекарственных средств.

3 и 5 % р-ры: выраженная гипонатриемия.

Существует методика введения гипертонического раствора натрия хлорида (7,5 %) при гиповолемии и стойкой артериальной гипотензии.

0,45 % р-р: гиперосмолярный синдром.

Противопоказания

Гипернатриемия. Осторожно назначают пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью, циррозом печени и выраженным нарушением функции почек, а также при гипонатриемии на фоне гиперосмолярных состояний (при диабетическом кетоацидозе).

3 и 5 % р-ры: нормальное или незначительное снижение концентрации натрия в крови.

Побочные действия

Внимание! Концентрированные растворы хлорида натрия способны вызвать раздражение вены, в которую проводят инфузию. Переливание этих растворов следует проводить медленно, чтобы не спровоцировать развитие отека легких.

Введение растворов, не содержащих ионов калия, может вызвать гипокалиемию.

Дозировка и применение

При гипернатриемии избегают быстрой коррекции содержания натрия в крови из-за риска развития отека мозга. Если у пациента отмечается артериальная гипотензия и снижение сердечного выброса, начинают лечение с введения изотонического (0,9 %) раствора натрия хлорида до повышения артериального давления выше 110 мм рт. ст., после чего переходят на инфузию 5 % раствора глюкозы или гипотонического (0,45 %) раствора натрия хлорида. При отсутствии артериальной гипотензии стартовыми растворами являются 5 % раствор глюкозы и 0,45 % раствор натрия хлорида.

При острой тяжелой гипонатриемии с неврологической симптоматикой, которая развилась за срок более 48 ч, применяют гипертонический раствор натрия хлорида и петлевые диуретики. Целью терапии

считают повышение концентрации натрия в сыворотке крови на 2 ммоль/л/ч до достижения показателя 130 ммоль/л.

При хронической гипонатриемии (длительностью более 48 ч) при отсутствии или слабой выраженности неврологической симптоматики гипертонические растворы натрия хлорида обычно не используют. Повышать концентрацию натрия в сыворотке крови следует не более чем на 1 ммоль/л/ч и 10–15 ммоль/л/сутки, так как быстрая коррекция гипонатриемии чревата развитием демиелинизирующего поражения ЦНС (чаще развивается при хронической гипонатриемии у пожилых и ослабленных пациентов). Объем инфузионной терапии зависит от насосной функции сердца. При гиперволемиической гипонатриемии используют гипертонический раствор, осмотические и петлевые диуретики, а также гемодиализ (при нарушении функции почек).

Дефицит натрия рассчитывают по формуле:

Дефицит натрия (ммоль, мэкв) = содержание воды в организме (см. табл. 23–4) × (требуемая концентрация натрия в плазме крови – имеющаяся концентрация натрия в плазме крови).

Таблица 23–4. Содержание воды в организме в зависимости от пола и телосложения (B. Chernow, 1994)

| Телосложение | Содержание воды в организме, % от массы тела | |
|------------------|--|---------|
| | Мужчины | Женщины |
| Астеническое | 65 | 55 |
| Нормостеническое | 60 | 50 |
| Гиперстеническое | 55 | 45 |

В 1 л 0,9 % раствора содержится около 150 ммоль натрия. Разделив цифру дефицита натрия на 150, получим необходимое число литров 0,9 % раствора натрия хлорида (для получения мл следует умножить это число на 1000). Если разделить дефицит натрия на 513 (столько ммоль натрия содержится в 1 л 3 % раствора) или 855 (в 1 л 5 % раствора), получим требуемое число литров соответствующего раствора.

Если разницу требуемой и имеющейся концентрации натрия разделить на 2 при острой гипонатриемии с неврологической симптоматикой или на 1 — при хронической гипонатриемии, мы получим время для коррекции электролитного нарушения обмена натрия.

Разделив число мл требуемого раствора на время, необходимое для коррекции, получим скорость введения (мл/ч).

При гиповолемии ▶

При гиповолемии и стойкой артериальной гипотензии вводят 7,5 % раствор дробно струйно с интервалами 15–20 мин в общей дозе 4 мл/кг (в промежутках вводят коллоидные растворы и проводят вазопрессорную поддержку).

■ Калия хлорид

Калий — основной внутриклеточный катион, способствует поддержанию нормального внутриклеточного осмотического давления, участвует в передаче нервных импульсов и в процессе сокращения сердечной, скелетной и гладкой мускулатуры, в поддержании нормальной почечной функции. Гипокалиемия проявляется слабостью, усталостью, динамической кишечной непроходимостью, полидипсией, удлинением интервала QT на ЭКГ, депрессией сегмента ST, расширением и уплощением зубца T. В тяжелых случаях возможны мышечная слабость, паралич и расстройство дыхания.

Классификация содержания калия в плазме крови представлена в таблице 23–5. Гипокалиемия нередко сочетается с гипомагниемией, которая также требует соответствующей коррекции.

Таблица 23–5. Содержание калия в плазме крови (Sprigings D. C., Chambers J. B., 2001)

| Концентрация калия в плазме, ммоль/л | Состояние |
|--------------------------------------|-------------------------|
| более 6,0 | Тяжелая гиперкалиемия |
| 5,6–6,0 | Умеренная гиперкалиемия |
| 5,1–5,5 | Легкая гиперкалиемия |
| 3,5–5,0 | Норма |
| 3,0–3,4 | Легкая гипокалиемия |
| 2,5–2,9 | Умеренная гипокалиемия |
| менее 2,5 | Тяжелая гипокалиемия |

В 1 г KCl содержится 10,2 мэкв калия.

Показания

Дефицит калия (при невозможности компенсировать его приемом внутрь).

Противопоказания

Гиперкалиемия, почечная недостаточность с задержкой калия, олигурия и азотемия, анурия, синдром длительного раздавливания, выраженный гемолиз, недостаточность коры надпочечников (некомпенсированная болезнь Аддисона).

Побочные действия

Гиперкалиемия (проявляется парестезией конечностей, слабостью, параличом мышц и дыхательной мускулатуры, расстройством сознания, артериальной гипотензией, сердечной аритмией, блокадой сердца на ЭКГ), симптомами со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе, диарея).

Введение концентрированного раствора калия хлорида в вену может вызвать раздражение в месте введения, флебит и венозный тромбоз.

Лечение гиперкалиемии

Введение солей калия прекращают, назначают внутривенно капельно концентрированный (20–50 %)

раствор глюкозы с инсулином, натрия бикарбонат (50–100 мэкв), кальция глюконат или хлорид (10 % раствор 10–100 мл). В экстренной ситуации необходимо проведение гемодиализа или перитонеально-го диализа.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно только в разведении до концентрации в среднем 40 мэкв/л (0,4 % раствор); максимальная концентрация — 80 мэкв/л (0,8 % раствор). Дозу подбирают индивидуально. Суточная доза зависит от концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 23–6).

Детям назначают 3 мэкв/кг (0,3 г/кг), или 40 мэкв/м² (4 г/м²) в сутки.

Таблица 23–6. Применение раствора калия хлорида в зависимости от содержания калия в плазме крови

| Концентрация калия в плазме крови, мэкв/л | Максимальная скорость инфузии, мэкв/ч (г/ч) | Максимальная концентрация, мэкв/л (%) | Максимальная суточная доза, мэкв (г) |
|---|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| более 2,5 | 10 (1) | 40 (0,4) | 200 (20) |
| менее 2 | 40 (4) | 80 (0,8) | 400 (40) |

■ Кальция соли

Кальция глюконат (Calcium gluconate)

Многие производители 10 % р-р для инъекций амп. 10 мл

Кальция хлорид (Calcium chloride)

Многие производители 10 % р-р для инъекций амп. 10 мл

Кальций играет большую роль в функционировании нервной системы, в обеспечении нормальной сократительной способности сердца, скелетной мускулатуры, а также в процессе свертывания крови. Кальций снижает проницаемость сосудистой стенки и клеточных мембран, предотвращает развитие воспалительной реакции, при внутривенном введении стимулирует активность симпатической нервной системы, усиливает выделение надпочечниками адреналина, оказывает умеренный диуретический эффект. Классификация содержания кальция в плазме крови представлена в таблице 23–7.

Симптомами гипокальциемии являются: тетания, парестезии, ларингоспазм, мышечные спазмы, судороги (*grand mal*), раздражительность, депрессия, психоз, удлинение интервала QT на ЭКГ, синдром мальабсорбции, остановка дыхания.

Гиперкальциемия проявляется запором, жаждой, полиурией, спутанностью сознания. Тяжелая гиперкальциемия встречается редко и обычно связана с

Таблица 23–7. Содержание кальция в плазме крови (*Sprigings D.C., Chambers J. B., 2001*)

| Концентрация кальция в плазме, ммоль/л | Состояние |
|--|---------------------------|
| более 3,5 | Тяжелая гиперкальциемия |
| 3,0–3,5 | Умеренная гиперкальциемия |
| 2,6–3,0 | Легкая гиперкальциемия |
| 2,2–2,6 | Норма |
| 1,9–2,2 | Легкая гипокальциемия |
| 1,5–1,9 | Умеренная гипокальциемия |
| менее 1,5 | Тяжелая гипокальциемия |

наличием злокачественных новообразований или гиперпаратиреозом.

В 1 г глюконата кальция содержится 93 мг (4,65 мэкв или 2,3 ммоль) кальция, в 1 г хлорида кальция — 237 мг (13,6 мэкв или 6,8 ммоль).

Показания

- Гипокальциемия (тетания, связанная с дефицитом паратгормона, дефицитом витамина Д, алкалозом), профилактика гипокальциемии в результате недостаточного поступления кальция извне или недостаточного всасывания, а также в результате трансфузии цитратной крови и компонентов крови.
- Дополнительное средство при лечении реакций гиперчувствительности.
- Гиперкалиемия, гипермагниемия.

Противопоказания

Гиперкальциемия, фибрилляция желудочков, применение сердечных гликозидов.

Побочные действия

При внутривенном введении возможно чувство жара, гиперемия лица, брадикардия, *при быстром введении* — фибрилляция желудочков.

Внимание! Введение хлорида или глюконата кальция подкожно или внутримышечно может вызвать некроз и абсцесс (чаще при применении хлорида кальция).

Взаимодействие с другими препаратами

Применение солей кальция может уменьшить концентрацию в крови и биодоступность *атенолола* с уменьшением эффективности β-блокады.

Соли кальция проявляют синергизм в отношении инотропных и токсических эффектов *сердечных гликозидов*. При внутривенном введении кальция возможно развитие сердечных аритмий. Следует избегать одновременного внутривенного применения солей кальция и гликозидов. При необходимости, допустимо медленное введение кальция в небольшом количестве.

При совместном применении возможно уменьшение клинических эффектов и токсичности *верапамила*.

Дозировка и применение

Назначают внутривенно взрослым 5–20 мл 10 % раствора, детям — 0,2 мл/кг, новорожденным — не более 2 мл.

Скорость введения глюконата кальция составляет не более 0,5–2 мл/мин, хлорида кальция — 0,5–1 мл/мин.

При тетании, связанной с гипокальциемией ▶

Взрослым вводят 10 мл 10 % раствора хлорида или глюконата кальция, затем налаживают медленную инфузию 40 мл 10 % раствора глюконата кальция или 15 мл 10 % раствора хлорида (около 9 ммоль кальция) до купирования симптомов и достижения содержания кальция в крови более 1,9 ммоль/л.

Доза глюконата кальция у детей составляет 1–1,5 мл 10 % раствора на кг массы тела в сутки, разделенные на 3–4 приема, новорожденным вводят до 5 мл/кг/сутки на несколько введений.

Доза хлорида кальция у детей составляет 0,2 мл 10 % раствора на кг массы тела (до 1–10 мл/сутки).

При гиперкалиемии ▶

Доза солей кальция та же, что и при тетании, но введение осуществляют до исчезновения изменений ЭКГ. При необходимости через 1–2 мин введение начальной дозы можно повторить.

При интоксикации магнием ▶

Начальная доза для взрослых составляет 10–20 мл 10 % раствора глюконата кальция или 5 мл 10 % раствора хлорида кальция. Дальнейшее введение определяется клинической картиной.

При остановке сердца (не является средством первого ряда) ▶

Вводят взрослым 0,5–1 г (5–10 мл 10 % раствора) хлорида или глюконата кальция внутривенно или 0,2–0,8 г (2–8 мл) внутрисердечно, детям — 0,2 мл/кг.

При трансфузии цитратной крови и компонентов крови ▶

Взрослым назначают 1,35 мэкв (3 мл 10 % раствора глюконата или 1 мл — хлорида кальция) на каждые 100 мл цитратной крови или компонентов крови.

■ Магния сульфат**Кормагнезин (Cormagnésin)**

Worwag 10 и 20 % р-р для инъекций:
ампула 10 мл

Магния сульфат (Magnesium sulfate)

Многие производители 20 и 25 % р-р для инъекций:
ампула 5 и 10 мл

Магний является кофактором многих ферментных систем и регулирует обменные процессы, нейробиохимическую передачу и мышечную возбудимость, являясь физиологическим антагонистом кальция, вытесняет его из мест связывания и препятствует его поступлению через пресинаптическую мембрану. В больших дозах обладает противосудорожным действием.

Дефицит магния чаще всего связан с синдромом мальабсорбции, хроническим алкоголизмом, а также с диуретической терапией, тяжелой диареей, стеатореей, сахарным диабетом, панкреатитом и другими ситуациями. Дефицит магния проявляется повышенной мышечной возбудимостью, тремором.

В 1 г сульфата магния содержится 8,12 мэкв магния. 25 % р-р магния сульфата содержит 1 ммоль в каждом мл.

Показания

- Гипомагниемия, профилактика гипомагниемии при проведении полного парентерального питания.
- Преэклампсия и эклампсия.

Магния сульфат можно применять также в качестве антигипертензивного, антиаритмического (в составе комбинированной терапии), токолитического (не является средством 1-го ряда среди препаратов, снижающих тонус миометрия) и антиагматического средства.

Противопоказания

Блокада сердца, выраженное нарушение функции почек, миастения.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Проникает в грудное молоко, осторожно применяют у кормящих женщин.

Токсичность

Нарушение сердечной проводимости, брадикардия, диплопия, чувство жара, потливость, артериальная гипотензия, тревога, слабость, ступор, одышка, рвота, полиурия.

При внутривенном введении при эклампсии менее чем за 24 ч до родов возможно проявление магниевой токсичности у новорожденного с депрессией дыхания.

Симптомы гипермагниемии в зависимости от концентрации магния в крови см. таблицу 23–8.

Таблица 23–8. Симптомы гипермагниемии в зависимости от концентрации магния в крови

| | Концентрация магния в плазме, ммоль/л |
|---|---------------------------------------|
| Нормальное содержание магния в крови | 0,7–1,0 |
| Терапевтический уровень при лечении преэклампсии | 2,0–3,3 |
| Артериальная гипотензия | 1,2–2,0 |
| Снижение глубоких сухожильных рефлексов | 2,0 |
| Сонливость, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов | 2,88–4,9 |
| Гиповентиляция, блокада сердца, остановка сердца | > 4,9 |

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие *недеполяризирующих миорелаксантов*.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно в разведении до концентрации менее 20 % со скоростью не выше 150 мг/мин. Внутримышечно вводят без разведения.

При проведении парентерального питания ▶

Взрослым назначают 8–24 мэкв/сутки, детям — 2–10 мэкв/сутки.

При гипомагниемии ▶

Вводят взрослым внутримышечно или внутривенно в разведении капельно 1 г через каждые 6 ч, в тяжелых случаях растворяют 5 г в 1 л инфузионного раствора и вводят в течение 3 ч.

При сердечной аритмии ▶

При фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии (не является средством первого ряда) вводят 1–2 г в течение 1–2 мин в разведении. В менее экстренной ситуации вводят 1–2 г в течение 5–60 мин, затем продолжают инфузию со скоростью 0,5–1 г/ч в течение суток.

При судорогах ▶

Нагрузочная доза составляет 4 г в течение 5–10 мин, затем налаживают постоянную внутривенную инфузию магния сульфата со скоростью 1 г/ч в течение не менее 24 ч после эпизода последних судорог. При ухудшении состояния и возобновлении судорог дополнительно вводят болюсно 2 г.

Титровать дозу следует, поддерживая терапевтическую концентрацию в плазме 4–8 мг/дл (3,3–6,6 мэкв/л). При проявлениях токсичности магния (исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, тошнота, гиперемия лица, диплопия, смазанность речи) вводят внутривенно **соли кальция** (глюконат или хлорид). Наблюдают также за АД, состоянием дыхания и диурезом.

Детям при остром нефрите для купирования артериальной гипертензии, энцефалопатии и судорог ▶

Вводят внутримышечно 20–40 мг/кг в виде 20 % раствора, при необходимости введение повторяют (описаны случаи внутривенного введения до 100 мг/кг).

■ Калия-магния аспарагинат

Калия-магния аспарагинат (Kalium-Magnesium Asparaginat)

| | |
|-------------------------------|--|
| <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | P-р для инфузии: флакон 250 и 500 мл (в 1 л): Калия гидроокись 3,9 г DL-аспарагиновая кислота 15,16 г Магния окись 1,116 г Ксилитол 16,7 г |
|-------------------------------|--|

Инфузионный раствор — донатор ионов калия и магния. Кроме того, содержит 1,59 г/л общего азота

и 461,4 кДж (110 ккал)/л энергии. Осмолярность раствора составляет 310 мосм/л.

Показания

- В кардиологической практике: сердечная аритмия (в т. ч. связанная с передозировкой сердечных гликозидов и антиаритмических средств); ишемическая болезнь сердца; острый инфаркт миокарда.
- Дефицит калия и магния.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипермагниемия, гемолиз, шок, ацидоз, АВ блокада высокой степени при нормальной концентрации калия в крови, миастения *gravis*.

Осторожно назначают в сочетании с *калийсберегающими диуретиками*.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно 500 мл 1–2 раза в день со скоростью 15–45 капель в минуту.

■ Сбалансированные солевые растворы

| Препарат | Состав, г/л |
|----------------------------------|--|
| Ацесоль | Натрия хлорид — 5,0 Натрия ацетат — 2,0 Калия хлорид — 1,0 |
| Хлосоль | Натрия хлорид — 4,75 Натрия ацетат — 3,6 Калия хлорид — 1,5 |
| Дисоль | Натрия хлорид — 6,0 Натрия ацетат — 2,0 |
| Трисоль | Натрия хлорид — 5,0 Калия хлорид — 1,0 Натрия гидрокарбонат — 4,0 |
| Квинтасоль | Натрия хлорид — 5,26 Натрия ацетат — 4,1 Калия хлорид — 0,37 Кальция хлорид — 0,28 Магния хлорид — 0,14 |
| Плазма-Лит | Натрия хлорид — 5,26 Натрия глюконат — 5,02 Натрия ацетат — 3,68 Калия хлорид — 0,37 Магния хлорид — 0,3 |
| Плазма-Лит с 5 % глюкозой | Натрия хлорид — 5,26 Натрия глюконат — 5,02 Натрия ацетат — 3,68 Калия хлорид — 0,37 Магния хлорид — 0,3 Глюкоза — 50,0 |
| Раствор Рингера-Локка | Натрия хлорид — 9,0 Натрия бикарбонат — 0,2 Кальция хлорид — 0,2 Калия хлорид — 0,2 Глюкоза — 1,0 |
| Раствор Гартмана | Натрия хлорид — 6,0 Натрия лактат — 3,1 Кальция хлорид — 0,2 Калия хлорид — 0,3 |

Ацетат и лактат в организме метаболизируются до бикарбоната и вызывают ощелачивание крови. Их метаболизм может быть нарушен у пациентов с выраженным нарушением функции печени. При значительном расстройстве кислотно-щелочного равновесия ацетат и лактат недостаточно эффективны.

Средства для коррекции кислотно-основного состояния

■ Натрия бикарбонат

Применяют изотонический (1,4 %) и гипертонические (4,2 %, 8,4 %) растворы. 1 ммоль бикарбоната содержится в 1 мл 8,4 % раствора, или 2 мл 4,2 % раствора, или 6 мл 1,4 % раствора.

В 1 г натрия бикарбоната содержится по 1,9 мэкв натрия и бикарбоната.

Показания

- Метаболический ацидоз (тяжелые заболевания почек, декомпенсация течения сахарного диабета, расстройства микроциркуляции вследствие шока, аноксии, остановки кровообращения). Является симптоматическим средством.

Внимание! Эффективность бикарбоната натрия при проведении реанимационных мероприятий в последнее время поставлена под сомнение. Не следует вводить его, если остановка кровообращения не была слишком длительной или не была вызвана выраженным ацидозом.

- Гиперкалиемия.
- Необходимость ощелачивания мочи (при интоксикации салицилатами, литием, этиленгликолем, уксусной кислотой и некоторыми другими веществами, а также при тяжелых гемолитических реакциях).
- Тяжелая диарея со значительной потерей бикарбоната натрия.

При выраженном дефиците натрия используют менее концентрированные растворы натрия бикарбоната. При кардиогенном шоке и остановке кровообращения дефицита натрия нет, поэтому используют более концентрированные растворы в небольшом объеме.

Противопоказания

Метаболический или респираторный алкалоз; гипокальциемия (у этих пациентов алкалоз может спровоцировать тетанию, гипертензию, судороги и усугубить застойную сердечную недостаточность); гипохлоремия.

Побочные действия

Экстравазация может вызвать химический целлюлит с некрозом, слишком быстрая внутривенная инфузия — раздражение стенки вены и локальную болезненность, превышение дозы — алкалоз, гипернатриемия и гипертония, что особенно важно при застойной сердечной недостаточности и отеком синдроме.

Внимание! Инфузию натрия бикарбоната и катехоламинов следует проводить в отдельные инфузионные линии.

Дозировка и применение

При метаболическом ацидозе ▶

Желательно определение кислотно-щелочного состояния крови. Дозу рассчитывают по формуле:

$BE \text{ (дефицит оснований)} \times \text{масса тела (кг)} \times 0,2 = \text{ммоль бикарбоната натрия}$
или

$BE \text{ (дефицит оснований)} \times \text{масса тела (кг)} \times 0,5 = \text{мэкв бикарбоната натрия}$

Первоначально вводят не более половины расчетной дозы в течение 30 мин. Обычно взрослому достаточно ввести 50 ммоль бикарбоната. Если через 20 мин после инфузии pH крови менее 7,2, инфузию повторяют.

При остановке кровообращения ▶

Вводят внутривенно через 10–15 мин после остановки кровообращения, эмпирическая доза составляет 1 мэкв/кг (сразу вводят не более половины эмпирической дозы с 10 минутным перерывом под контролем КЩС).

При отравлениях и гемолизе ▶

При отравлении алкоголем доза 4,2 % раствора бикарбоната натрия может составить 600–1000 мл, этиленгликолем — 1000–1500 мл, литием — 1500–2000 мл.

Кристаллоидные растворы с антигипоксическим действием

Мафусол (Mafusolum)

Многие производители Р-р для инфузии контейнер 100, 250, 500 и 1000 мл, флакон 400 мл

Содержит калия хлорид, магния хлорид, натрия хлорид и натрия фумарат. Восполняет недостаток жидкости и электролитов, оказывает антигипоксическое и умеренное диуретическое действие.

Показания

Гиповолемия, шок (в т. ч. геморрагический, травматический, ожоговый), интоксикация, гипоксические состояния, включая острое нарушение мозгового кровообращения, среда для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (может составлять до 50 % перфузионного раствора).

Противопоказания

Гиперчувствительность, состояния, при которых противопоказано переливание значительных объемов жидкости (например, застойная сердечная недостаточность), черепно-мозговая травма со значительным повышением внутричерепного давления.

Побочные действия

Аллергические реакции, отек легких, отек головного мозга с остановкой дыхания.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно или внутриартериально струйно или капельно, взрослым в объеме до 2–3 л/сутки, детям — 30–35 мл/кг/сутки. При тяжелом шоке минимально эффективная доза составляет: у взрослых — 1 л/сутки, у детей — 15 мл/кг/сутки.

Полиоксифумарин

Многие производители Р-р для инфузии флакон: 100, 200 и 400 мл

Содержит полиэтиленгликоль, натрия фумарат, натрия хлорид, магния хлорид, калия йодид. Оказывает антигипоксическое и умеренное диуретическое действие.

Показания

Гиповолемия, шок (в т. ч. геморрагический, травматический, ожоговый), интоксикация, гипоксические состояния, включая острое нарушение мозгового кровообращения, среда для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (может составлять до 30–40 % перфузионного раствора).

Противопоказания

Гиперчувствительность, застойная сердечная недостаточность, черепно-мозговая травма, значительное повышение внутричерепного давления.

О возможности использования у детей не сообщается. Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Аллергические реакции, отек легких, отек головного мозга с остановкой дыхания.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно струйно или капельно в объеме 400–800 мл (максимально до 2 л/сутки). Длительность применения — 1–3 суток.

Реамберин (Reamberinum)

Полисан Р-р для инфузии флакон: 200 и 400 мл

Содержит N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-п-метиламмония, а также натрия сукцинат (1,5 %), натрия хлорид (0,6 %), калия хлорид (0,03 %) и магния хлорид (0,012 %), оказывает антигипоксическое и умеренное диуретическое действие.

Показания

Экзотоксикозы (острые отравления) и эндотоксикозы (перитонит, механическая желтуха, гепатиты); гипоксические состояния (в т. ч. критические состо-

яния, острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда).

Противопоказания

Гиперчувствительность, черепно-мозговая травма с отеком мозга, выраженное нарушение функции почек.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Гиперемия и ощущение жара при быстром введении, колебания АД, брадикардия, заложенность носа. Большая часть побочных действий проходит после снижения скорости инфузии. Возможно также снижение содержания глюкозы в крови.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно капельно взрослым по 400–800 мл/сутки со скоростью не более 90 капель в минуту (4–4,5 мл/мин). В тяжелых ситуациях к 400 мл раствора реамберина добавляют **рибоксин** (20 мл 2 % раствора), **рибофлавин** (2 мл 1 % раствора) и **глюкозу** (40 мл 40 % раствора).

Детям вводят из расчета 10 мл/кг 1 раз в день со скоростью не более 60 капель в минуту (3 мл/мин).

Курс лечения составляет 2–12 суток.

Глава 24

Средства для парентерального питания

В качестве средств для парентерального питания применяют растворы углеводов, аминокислотные смеси и жировые эмульсии. Энергетическая ценность питательных веществ представлена в таблице 24–1.

Таблица 24–1. Энергетическая ценность питательных средств

| | Энергетическая ценность (ккал/г) ¹ | |
|----------|---|----------------------|
| | При сжигании | В организме человека |
| Белки | 5,4 | 4,2 |
| Углеводы | 4,1 | 4,1 |
| Жиры | 9,3 | 9,3 |
| Алкоголь | 7,1 | 7,1 |

¹ 1 ккал = 4,2 кДж.

Соотношение между основными компонентами питания для восстановления и поддержания белкового равновесия представлено на рисунке 24–1.

Метаболические осложнения при проведении парентерального питания представлены в таблице 24–2.

Углеводы

К углеводам относят сахара (глюкозу, фруктозу), спирты (этанол) и полиолы (сорбитол, ксилитол). Широкое распространение в клинической практике нашла глюкоза, которую применяют в 5–10–20–40–50 % концентрации. В составе комбинированных средств для парентерального питания применяют также фруктозу, сорбитол и ксилитол. Их максимальная суточная доза составляет 3 г/кг массы тела, максимальная скорость внутривенной инфузии — 0,25 г/кг/ч.

Таблица 24–2. Метаболические осложнения при проведении парентерального питания (С. В. Свиридов, М. А. Ломова, 2001)

| Обмен углеводов | Обмен жиров | Ионные нарушения | Нарушение обмена микроэлементов | Дефицит витаминов | Нарушение КЩС |
|-------------------------------|---|--|---|--|---|
| Гипогликемия Гипергликемия | Гипертриглицеридемия Дефицит жирных кислот | Гипокалиемия Гиперкальциемия Гипокальциемия Гипофосфатемия Гипомагниемия Гипернатриемия Гиперхлоремия Гипераммониемия Гипермагниемия | Дефицит цинка, хрома, меди, молибдена, селена | В ₁ , В ₆ , В ₂ , С, фолиевая кислота | Метаболический ацидоз (гиперхлоремический, лактацидоз) Гиперосмолярный синдром |

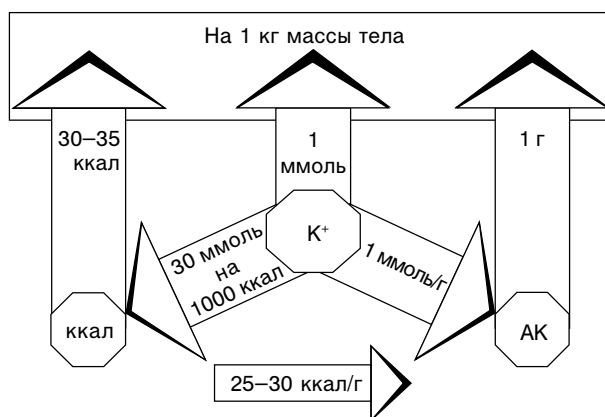


Рис. 24–1. Соотношение между калорийностью средств для парентерального питания, содержанием калия и аминокислот, оптимальное для восстановления и поддержания белкового баланса.

При отсутствии других средств энергетического обеспечения можно применять этанол 100–200 мг/кг/ч в виде 5–30 % раствора в максимальной суточной дозе 100 мл.

■ Глюкоза (декстроза)

Кристаллоидный плазмозаменитель. Изотонический раствор (5 %) восполняет объем потерянной жидкости, высококонцентрированные растворы (более 10 %) увеличивают выход тканевой жидкости в сосудистое русло и удерживают ее, повышают диурез и способствуют выведению токсических веществ. Глюкоза утилизируется в процессе энергетического обеспечения. Энергетическая ценность и осмолярность растворов глюкозы представлена в таблице 24–3.

Основным потребителем глюкозы в организме является ЦНС. Исходя из ее запросов, минимальная потребность взрослого организма составляет 150 г/сутки независимо от массы тела. Это особенно важно учитывать при проведении полного парентерального питания.

Введение 100 г/сутки глюкозы оказывает выраженный белковосберегающий эффект (за счет снижения глюконеогенеза).

Таблица 24–3. Энергетическая ценность и осмолярность растворов глюкозы

| Концентрация, % | Энергетическая ценность, ккал/л | Осмолярность |
|-----------------|---------------------------------|--------------|
| 5 | 170 | 253 |
| 10 | 340 | 505 |
| 20 | 680 | 1010 |
| 40 | 1360 | 2020 |
| 50 | 1700 | 2525 |
| 70 | 2380 | 3535 |

Показания

- Гипогликемия, гиповолемия, дегидратация, шок, коллапс, интоксикация.
- Парентеральное питание.
- Гиперкалиемия (с одновременным применением инсулина).

Противопоказания

Осторожно применяют при сахарном диабете и гипергликемии.

Побочные действия

Гипергликемия, гиперволемия. Высококонцентрированные растворы глюкозы могут вызвать флебит, поэтому их желателно вводить через катетер, установленный в центральной вене.

Для уменьшения риска развития гипергликемии и гиперосмолярного синдрома необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и осмолярность.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно струйно и капельно, для улучшения усвоения глюкозы в раствор добавляют **простой инсулин** из расчета 1 ЕД на 3–4–5 г глюкозы.

Максимальная суточная доза составляет 6 г/кг для взрослых, 8–15 г/кг — для детей. Максимальная скорость инфузии без развития глюкозурии — 0,5 г/кг/ч.

Внимание! Не следует вводить раствор глюкозы параллельно с кровью из-за возможности развития псевдоагглютинации эритроцитов.

При гипогликемии, связанной с передозировкой инсулина ▶

Внутривенно вводят взрослым 10–25 г, детям — 250–500 мг/кг (в виде 40 % раствора); при необходимости введение повторяют.

Аминокислотные растворы

Аминокислотные смеси можно применять для частичного и полного парентерального питания; в последнем

случае их следует комбинировать с концентрированными растворами углеводов и жировыми эмульсиями. 1 г азота содержится в 6,25 г аминокислот.

Обычные смеси содержат, как правило, 18 аминокислот. В их состав могут входить также электролиты и углеводы (глюкоза, ксилитол, сорбитол); смеси, не содержащие электролитов, для улучшения утилизации аминокислот требуют добавления ионов калия. Их не следует применять при гипокалиемии и гипонатриемии.

Наряду с обычными аминокислотными растворами специальные средства применяют при печеночной недостаточности, при почечной недостаточности, а также у детей.

У больных печеночной недостаточностью имеет место аминокислотный дисбаланс в плазме крови, который вызывает печеночную энцефалопатию и является главной причиной повышенного катаболизма. Для коррекции применяют адаптированные аминокислотные смеси, в которых фракция ароматических аминокислот снижена, а разветвленных — повышена.

У пациентов с почечной недостаточностью часто наблюдается гиперкалиемия и гиперфосфатемия. Доза аминокислот составляет 0,5–0,6 г/кг/сутки у пациентов без диализа и 0,8–1,5 г/кг/сутки — при проведении перитонеального или гемодиализа.

У детей старше 2 лет можно применять обычные аминокислотные смеси для взрослых, у детей младше 2 лет используют специальные смеси с таурином — важным элементом для больных детского возраста.

Противопоказания

Тяжелое расстройство кровообращения, ацидоз, гипергидратация.

Специальные аминокислотные растворы для пациентов с печеночной недостаточностью противопоказаны при нарушении функции почек; растворы для пациентов с почечной недостаточностью противопоказаны при печеночной недостаточности.

Смеси, содержащие ксилитол и сорбитол, противопоказаны при непереносимости фруктозы.

Побочные действия

При быстрой инфузии возможны тошнота, рвота, озноб, потеря аминокислот с мочой (осмодиурез).

Введение растворов с высокой осмолярностью в вену небольшого диаметра может вызвать развитие флебитов (эти растворы рекомендуют вводить в центральные вены).

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует смешивать растворы аминокислот с другими лекарственными средствами.

Дозировка и применение

Потребность организма в аминокислотах определяется интенсивностью азотного обмена и в стрессовых ситуациях резко возрастает. При нормальном исходном питательном состоянии и небольших энергетических

затратах средняя суточная доза азота составляет 0,1–0,16 г азота/кг (0,7–1,0 г аминокислот/кг); при более значительных энергетических потребностях суточная доза азота возрастает до 0,16–0,25 г/кг (1,0–1,5 г аминокислот/кг); при выраженном катаболизме (ожоги, сепсис, перитонит, травма) она достигает 0,3 г азота/кг (2,0 г аминокислот/кг).

У детей суточная доза аминокислот составляет 1–2,5 г/кг.

Скорость введения аминокислотных смесей в среднем составляет 0,1 г аминокислот/кг/ч.

Применяемые аминокислотные растворы представлены в таблице 24–4.

Аминовен (Aminoven)

Fresenius Kabi 5, 10 и 15 % р-р для инфузии
флаконы 500 и 1000 мл

5 % раствор можно вводить в центральную и периферическую вену, 10 и 15 % — только в центральную. 15 % раствор не применяют у пациентов моложе 18 лет.

Суточная доза для взрослых и детей старше 2 лет составляет:

- 5 % раствор — 16–20 мл/кг
- 10 % раствор — 10–20 мл/кг.

У пациентов старше 18 лет суточная доза 15 % раствора составляет 6,7–13,3 мл/кг.

Аминовен инфант (Aminoven infant)

Fresenius Kabi 6 и 10 % р-р для инфузии
флаконы 100 и 250 мл

Скорость введения 6 % раствора составляет 1,67 мл/кг/ч, для 10 % раствора — 1 мл/кг/ч. Максимальная суточная доза:

- дети до 1 года — 25–40 мл/кг/сут (6 % раствор) или 15–25 мл/кг/сут (10 %);
- дети 2–5 лет — 25 мл/кг/сут (6 % раствор) или 15 мл/кг/сут (10 %).

Аминокровин (Aminocrovinum)

Многие производители Р-р для инфузии флаконы
250, 450 и 500 мл

При полном парентеральном питании доза составляет 30–35 мл/кг/сутки.

Описано энтеральное применение препарата через зонд по 250–500 мл 1 раз в сутки, а также в виде лечебных клизм при проктите и колите по 50–60 мл.

Аминоплазмаль Е (Aminoplasma E)

B. Braun 5, 10 и 15 % р-р для инфузии
флаконы 500 мл

Суточная доза составляет:

| | у взрослых | у детей 3–5 лет |
|--------------|------------|-----------------|
| 5 % раствор | 40 мл/кг | 30 мл/кг |
| 10 % раствор | 20 мл/кг | 15 мл/кг |
| 15 % раствор | 13 мл/кг | 10 мл/кг. |

Скорость введения:

| | |
|--------------|--------------|
| 5 % раствор | 2 мл/кг/ч |
| 10 % раствор | 1 мл/кг/ч |
| 15 % раствор | 0,6 мл/кг/ч. |

Аминоплазмаль Гепат-10 % (Aminoplasma Hepa-10 %)

B. Braun 10 % р-р для инфузии
флаконы 500 мл

Средняя суточная доза — 7–10 мл/кг (0,7–1 г аминокислот/кг), максимальная — 15 мл/кг. Рекомендуемая скорость введения в первые 2 ч составляет 150 мл/ч (50 капель в минуту), в течение следующих 2 ч — 75 мл/ч (25 капель в минуту), с пятого часа — 45 мл/ч (15 капель в минуту).

Аминосол (Aminosol)

Hemofarm **600 kkal** — Р-р для инфузии флаконы 500 мл
800 kkal — Р-р для инфузии флаконы 500 мл
Heo — 10 и 15 % р-р для инфузии флаконы 500 мл
Heo E — 10 % р-р для инфузии флаконы 500 мл
KE — 10 % р-р для инфузии флаконы 500 мл

Аминосол 600, 800 и KE — суточная доза составляет 30 мл/кг.

Аминосол Heo 10 % и Heo E 10 % — максимальная суточная доза для взрослых составляет 20 мл/кг массы тела, для детей в возрасте 2–5 лет — 15 мл/кг, 6–14 лет — 10 мл/кг. Максимальная скорость введения для взрослых и детей старше 2 лет — 1 мл/кг/ч.

Аминосол Heo 15% — суточная доза для пациентов старше 18 лет составляет 6,7–13,3 мл/кг. Максимально допустимая скорость введения — 0,67 мл/кг/ч.

Аминостерил (Aminosteril)

Fresenius Kabi **KE 10 % безуглеводный** — 10 % р-р для инфузии флаконы 100, 250, 500 и 1000 мл

Аминостерил KE 10 % безуглеводный вводят со скоростью до 1,3 мл/кг/ч. Максимальная доза для пациента массой тела 70 кг составляет 1000 мл в день.

Аминостерил KE Нефро (Aminosteril KE Nephro)

Fresenius Kabi Р-р для инфузии флаконы 250 мл

Скорость введения определяется состоянием пациента. Обычно вводят по 20 капель/мин на 70 кг массы тела больного. Максимальная доза составляет 250 мл/сут на 70 кг массы тела (без диализа) или 500 мл/сут/70 кг (на диализе). Средняя суточная доза для взрослого массой 70 кг составляет 250 мл, или 1 г сорбитола/кг/сутки; скорость введения — 20 капель в минуту.

Таблица 24–4. Аминокислотные растворы

| Название | Примечания | Теоретическая осмоляльность | Калораж, ккал (кДж)/л | Содержание аминокислот, г/л | Аминный азот, г/л | |
|---|---|---|-----------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| Аминовен <i>Fresenius Kabi</i> | Не содержит электролитов и углеводов, содержит таурин | 495 990 1505 | 200 400 600 | 50 100 150 | 8,1 16,2 25,7 | |
| | 5 % | | | | | |
| | 10 % | | | | | |
| | 15 % | | | | | |
| Аминокровин <i>Многие производители</i> | Содержит глюкозу 4,5–5,5 % | – | – | 40 | 7,0 | |
| Аминоплазмаль Е <i>B. Braun</i> | Содержит электролиты | | | | | |
| | 5 % | 590 | 200 | 50 | 8 | |
| | 10 % | 1030 | 400 | 100 | 16 | |
| | 15 % | 1480 | 600 | 150 | 24 | |
| Аминосол <i>Hemofarm</i> | | | | | | |
| | 600 ккал | Содержит электролиты, витамины и сорбитол 100 г/л | 1250 | 600 (2520) | 50 | 8,46 |
| | 800 ккал | Содержит электролиты, витамины и сорбитол 100 г/л | 1695 | 800 (3350) | 100 | 16,92 |
| | Нео 10 % | Содержит таурин | 990 | 400 (1680) | 100 | |
| | Нео 15 % | Содержит таурин | 1505 | 600 (2520) | 150 | |
| | Нео Е | Содержит электролиты и таурин | 1137 | 440 (1990) | 100 | |
| | КЕ | Содержит электролиты, витамины и сорбитол 150 г/л | 1410 | 800 (3350) | 50 | 8,2 |
| Аминостерил КЕ 10 % безуглеводный <i>Fresenius Kabi</i> | Содержит электролиты, не содержит углеводы | 1050 | 400 (1675) | 100 | 16,4 | |
| Инфезол 40 <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Содержит электролиты и ксилитол 50 г/л | | | | | |
| | 40 | 802 | – | 40 | 6,3 | |
| | 100 | 1145 | – | 100 | 15,6 | |
| Инфузамин <i>Многие производители</i> | Содержит электролиты и сорбитол 50 г/л | – | – | 45 | 5,5 | |
| Ликвамин <i>Liqvor</i> | Содержит сорбитол 50 г/л | 1000 | – | 80 | 11,4 | |
| Неонутрин 5, 10 и 15 % <i>Infusia</i> | | | | | | |
| Полиамин <i>Многие производители</i> | Содержит сорбитол 50 г/л, не содержит электролитов | – | – | – | – | |
| Растворы при печеночной недостаточности | | | | | | |
| Аминоплазмаль Гепат-10 % <i>B. Braun</i> | Не содержит электролитов и углеводов | 875 | 400 (1675) | 100 | 15,3 | |
| Аминостерил Н-Гепат 8 % <i>Fresenius Kabi</i> | Не содержит электролитов и углеводов | 770 | – | 80 | 12,9 | |
| Растворы при почечной недостаточности | | | | | | |
| Аминостерил КЕ Нефро <i>Fresenius Kabi</i> | Не содержит электролитов и углеводов | 534 | – | 67 | 8,8 | |
| Нефрамин <i>Baxter</i> | Не содержит электролитов и углеводов | 435 | – | 54 | 6,5 | |

| Название | Примечания | Теоретическая осмолярность | Калораж, ккал (кДж)/л | Содержание аминокислот, г/л | Аминный азот, г/л |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------|
| Растворы для детей | | | | | |
| Аминовен инфант | | | | | |
| <i>Fresenius Kabi</i> | Не содержит электролитов и углеводов | 531 | — | 60 | 9 |
| 6 % | | 885 | — | 100 | 14,9 |
| 10 % | | | | | |

Аминостерил Н-Гепа (Aminosteril N-Heпа)*Fresenius Kabi* 8 % р-р для инфузии флаконы 500 мл

Скорость введения составляет до 1,25 мл/кг/ч. Максимальная доза — 1300 мл/сут/70 кг.

Дипептивен (Dipeptiven)*Fresenius Kabi*

Концентрированный раствор дипептида аланил-глутамина. Добавляют в аминокислотные растворы в соотношении 1 : 5. Средняя суточная доза составляет 1,5–2 мл/кг (для взрослого массой 70 кг — 100–140 мл), продолжительность применения — не более 3 недель.

Инфезол (Infesol)

Berlin-Chemie/Menarini 40 — Р-р для инфузии флаконы 100, 250 и 500 мл
100 — Р-р для инфузии флаконы 250, 500 и 1000 мл

Инфезол 40 вводят взрослым в центральную или периферическую вену в дозе 25–50 мл/кг/сут, детям (в том числе грудного возраста) назначают до 60 мл/кг/сут.

Инфезол 100 вводят только в центральную вену, доза зависит от потребности в аминокислотах. Максимальная скорость инфузии составляет 1 мл/кг/ч, максимальная суточная доза — 2 г аминокислот на 1 кг массы тела. Опыт применения Инфезола 100 у детей моложе 2 лет ограничен.

Инфузамин (Infusamin)

Многие производители Р-р для инфузии флаконы 100, 450 и 500 мл

Доза составляет для взрослых 10–25 мл/кг/сутки, для детей — 25–50 мл/кг/сутки.

Описано энтеральное применение препарата через зонд по 200–250 мл 1 раз в сутки, а также в виде лечебных клизм при проктите и колите по 50–60 мл.

Ликвамин (Liqvamin)*Liqvor* Р-р для инфузии 200, 400 и 500 мл

Скорость введения составляет обычно 100 мл/ч, суточная доза — 400–1200 мл. Одновременно следует вводить раствор глюкозы со скоростью 0,5 г/кг/ч.

Неонутрин (Neonutrin)*Infusia* 5, 10 и 15 % р-р для инфузии флаконы 500 мл

Вводят взрослым и детям старше 2 лет. 5 % раствор можно вводить в периферическую вену. Дозировка неонутрина представлена в таблице 24–5.

Максимальная скорость введения составляет 150 мл 5 % раствора/ч, 75 мл 10 % раствора/ч и 50 мл 15 % раствора/ч.

Нефрамин (Nephramin)*Baxter* Р-р для инфузии флаконы 250 мл

Обычная суточная доза для взрослых — 500 мл, начальная скорость введения — 20–30 мл/ч, повышают ее каждые сутки на 10 мл/ч до максимальной скорости 60–100 мл/ч.

Полиамин (Polyamin)

Многие производители Р-р для инфузии флаконы 100, 200, 400 и 500 мл

Скорость инфузии составляет не более 100 мл/ч. При проведении частичного парентерального питания доза составляет 400–800 мл/сут, при проведении полного парентерального питания — до 1200 мл/сут.

Таблица 24–5. Дозировка Неонутрина

| | Небольшие энергетические потребности и нормальный питательный статус | Умеренный энергетический стресс | Выраженный катаболизм: ожоги, сепсис, травма |
|----------------|--|---------------------------------|--|
| Неонутрин 5 % | 1000–1400 мл/сутки | 1400–2100 мл/сутки | — |
| Неонутрин 10 % | 500–700 мл/сутки | 700–1100 мл/сутки | 1100–1400 мл/сутки |
| Неонутрин 15 % | 330–470 мл/сутки | 470–700 мл/сутки | 700–1000 мл/сутки |

Жировые эмульсии

Жировые эмульсии обладают высокой энергетической ценностью, поставляют в организм незаменимые жирные кислоты и практически не оказывают осмотического действия. Они не вызывают раздражения стенок вен, поэтому их можно вводить в периферические вены. Для улучшения усвоения в жировые эмульсии добавляют глицерол. Жировые эмульсии первого поколения создавались на основе соевого масла, эмульсии второго поколения содержали среднецепочечные триглицериды (МСТ). В настоящее время созданы препараты на основе рыбьего жира и содержащие четыре вида жиров (соевое масло, среднецепочечные триглицериды, оливковое масло и рыбий жир).

Показания

Энергетическое обеспечение больных, нуждающихся в парентеральном питании; доставка необходимых жирных кислот при полном парентеральном питании.

Противопоказания

Нарушение жирового обмена в виде гиперлипидемии, жирового нефроза и острого панкреатита с гиперлипидемией; тромбоцитопения, гипокоагуляционный синдром; гиповолемия, шок; жировая эмболия; острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; кетоацидоз, комы при сахарном диабете.

Не применяют во время беременности. Безопасность применения у новорожденных не установлена. Назначение детям с гипербилирубинемией возможно, если ожидаемая польза превышает возможный риск.

Побочные действия

Ранние: озноб, головная боль, тошнота, одышка.

Поздние (отсроченные): синдром «перегрузки» с увеличением печени с желтухой или без нее, увеличением селезенки, патологическим изменением печеночных функциональных проб; анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипокоагуляция.

Контроль

Общий анализ крови (включая число тромбоцитов), коагулограмма, функциональные печеночные пробы.

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует смешивать жировые эмульсии в одном флаконе с электролитами, лекарственными средствами и другими веществами.

Дозировка и применение

Рекомендуемая суточная доза составляет 2 г/кг для взрослых и 3 г/кг — для детей. Скорость введения ограничена 0,15 г/кг/ч.

При почечной недостаточности средняя доза составляет 1 г/кг, максимальная — 1,5 г/кг.

Интралипид (Intralipid)

Fresenius Kabi 10 и 20 % р-ры для инфузии
флаконы 100, 250 и 500 мл

У новорожденных и детей раннего возраста суточная доза — от 0,5 до 4,0 г триглицеридов на 1 кг массы тела в сутки. Скорость инфузии — не более 0,15 г/кг/ч.

У взрослых максимальная суточная доза — 2-3 г триглицеридов на 1 кг массы тела в сутки. Время инфузии 500 мл 20 % раствора интралипида составляет не менее 5 ч.

Энергетическая ценность 10 % раствора — 1100 ккал/л (4600 кДж/л), 20 % раствора — 2000 ккал/л (8400 кДж/л).

Осмолярность 10 % раствора — 300 мосм/л, 20 % раствора — 350 мосм/л.

Липовенос (Lipovenos)

Fresenius Kabi 10 и 20 % р-р для инфузии:
флакон 500 мл

Начальная скорость введения составляет 1,25 мл/мин для 10 % раствора (10 капель в минуту) или 0,625 мл/мин — для 20 % раствора (5 капель в минуту), в течение 30 мин скорость введения увеличивают до 26 капель в минуту для 10 % раствора и 13 капель в минуту — для 20 %.

Энергетическая ценность 10 % раствора — 1080 ккал/л (4522 кДж/л), 20 % раствора — 2000 ккал/л (8400 кДж/л).

Осмолярность 10 % раствора — 272 мосм/л, 20 % раствора — 273 мосм/л.

Липофундин МСТ/ЛСТ (Lipofundin MCT/LCT)

B. Braun 10 и 20 % р-р для инфузии:
флакон 100, 250 и 500 мл

10 %: в первые 15 мин скорость введения составляет 0,5–1,0 мл/кг/ч, затем ее можно повысить до 2 мл/кг/ч.

20 %: начальная скорость введения составляет 0,25–0,5 мл/кг/ч, затем ее можно повысить до 1 мл/кг/ч.

В первые сутки максимальная доза составляет 500 мл 10 % раствора и 250 мл — 20 %. При хорошей переносимости в последующем дозу можно увеличить.

СМОФлипид (SMOFlipid)

Fresenius Kabi 20 % р-р для инфузии флаконы
100, 250 и 500 мл

Жировая эмульсия, содержит четыре различных видов жиров: 30% Soybean oil (соевое масло), 30% МСТ (среднецепочечные триглицериды), 25% Olive oil (оливковое масло) и 15% Fish oil (рыбий жир).

Соевое масло является источником незаменимых полиненасыщенных жирных кислот, рыбий жир — источник Омега-3 жирных кислот, оливковое масло — источник мононенасыщенных жирных кислот.

Средняя доза для взрослого составляет 1–2 г триглицеридов/кг/сут (5–10 мл/кг/сут).

Максимальная суточная доза: 2 г триглицеридов/кг/сут (10 мл/кг/сут). Рекомендуемая скорость инфузии — 0,125 г жира/кг/ч (0,63 мл/кг/ч), максимальная скорость — 0,15 г/кг/ч.

Время инфузии 500 мл раствора составляет не менее 5 ч.

Омегавен (Omegaven)

Fresenius Kabi Р-р для инфузии флаконы 50 и 100 мл

Эмульсия рыбьего жира для быстрого восполнения дефицита Омега-3 жирных кислот. Оказывает антиаритмогенное и кардиопротективное действие, а также снижает выраженность патологического воспалительного ответа (за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов).

Показания

- В комплексной терапии кардиологических, онкологических заболеваний и в интенсивной терапии для восполнения дефицита Омега-3 жирных кислот, в т. ч. лечение воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса, ожогов, кахексии (при онкологических, кардиологических и других заболеваниях), в послеоперационном периоде.
- Парентеральное питание с включением Омега-3-жирных кислот.

Дозировка и применение

Вводят в центральную или периферическую вену. Суточная доза составляет 1–2 мл/кг (100–150 мл Омегавена для пациента весом 70–80 кг).

Максимальная суточная доза: 2 мл/кг/сут.

Скорость инфузии не должна превышать 0,5 мл/кг/час (100 мл вводят пациенту весом 70 кг в течение не менее 3 ч).

Рекомендуемая длительность применения: 5–7 дней или более.

Комбинированные средства для парентерального питания

Кабивен (Kabiven)

Fresenius Kabi

Периферический — трехкамерные мешки с растворами аминокислот, глюкозы и жировой эмульсией 1440, 1920 и 2400 мл

Центральный — трехкамерные мешки с растворами аминокислот, глюкозы и жировой эмульсией 1026, 1540, 2053 и 2566 мл

Кабивен периферический:

| | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Объем мешка | 2400 мл | 1920 мл | 1440 мл |
| Глюкоза 11% | 1475 мл | 1180 мл | 885 мл |
| Вамин 18 Новум | 500 мл | 400 мл | 300 мл |
| Интралипид 20% | 425 мл | 340 мл | 255 мл |
| Энергетическая ценность | 1700 ккал | 1400 ккал | 1000 ккал |

Перед применением разделяют перегородки и смешивают содержимое трех камер. Вводят в периферические и центральные вены.

Доза зависит от потребности в аминокислотах и в энергии. При потребности в аминокислотах 0,7–1,4 г/кг/сут (потребность в азоте 0,10–0,20 г/кг/сут) и потребности в энергии 20–35 ккал/кг/сут доза Кабивена периферического составляет 27–40 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Кабивен центральный:

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Объем мешка | 2566 мл | 2053 мл | 1540 мл | 1026 мл |
| Глюкоза 19% | 1316 мл | 1053 мл | 790 мл | 526 мл |
| Вамин 18 Новум | 750 мл | 600 мл | 450 мл | 300 мл |
| Интралипид 20% | 500 мл | 400 мл | 300 мл | 200 мл |
| Энергетическая ценность | 2300 ккал | 1900 ккал | 1400 ккал | 900 ккал |

Перед применением разделяют перегородки и смешивают содержимое трех камер. Вводят в центральные вены.

- Для большинства пациентов потребность в энергии 25–35 ккал/кг, в аминокислотах 1–1,6 г/кг = 25–35 мл/кг/сут Кабивена центрального.
- При потребности в энергии 20–25 в аминокислотах составляет около 1 г/кг/сут = 20–25/кг/сут мл Кабивена центрального.

Нутрифлекс (Nutriflex)

B. Braun

Пакеты 40/80 1 и 2 л
Пакеты 48/150 1, 1,5 и 2 л
Пакеты 78/240 1 и 1,5 л

Максимальная суточная доза составляет 40 мл/кг/сут. Содержит смесь аминокислот (40, 48 или 78 г/л) и углеводов (80, 150 или 240 г/л), а также электролиты.

Нутрифлекс 40/80 предназначен для введения в периферические вены, Нутрифлекс 48/150 — через центральные вены. Нутрифлекс 78/240 предназначен для питания через центральные вены с ограничением объема вводимой жидкости. Не применяют у детей младше 2 лет.

Жировые эмульсии вводят дополнительно.

| | 40/80 | 48/150 | 78/240 |
|------------------------------------|------------|------------|-------------|
| Осмолярность | 900 | 1400 | 2100 |
| Небелковые калораж, ккал/л (кДж/л) | 320 (1340) | 600 (2530) | 960 (4020) |
| Общий калораж, ккал/л (кДж/л) | 480 (2010) | 790 (3310) | 1240 (5190) |
| Содержание аминокислот, г/л | 40 | 48 | 70 |
| Азот, г/л | 5,7 | 6,8 | 10,0 |

Сердечно-сосудистые средства

| | |
|--|-----|
| 25. Диуретики _____ | 208 |
| 26. Кардиотонические средства _____ | 219 |
| 27. Адреномиметические средства _____ | 227 |
| 28. Антиангинальные средства _____ | 233 |
| 29. Антиаритмические средства _____ | 243 |
| 30. Адреноблокаторы _____ | 261 |
| 31. Блокаторы кальциевых каналов _____ | 275 |
| 32. Активаторы калиевых каналов _____ | 282 |
| 33. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему _____ | 283 |
| 34. Средства для лечения легочной артериальной гипертензии _____ | 291 |
| 35. Другие антигипертензивные средства _____ | 292 |
| 36. Комбинированные антигипертензивные средства _____ | 299 |
| 37. Средства для лечения гипертонического криза _____ | 302 |
| 38. Сосудистые средства _____ | 307 |
| 39. Гиполипидемические средства _____ | 313 |

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия может быть первичной (при которой ее этиология неизвестна, так называемая «эссенциальная гипертензия») и вторичной (вызванной заболеваниями почек, эндокринными расстройствами, коарктацией аорты и другими причинами). Классификация тяжести артериальной гипертензии представлена в таблице V–1 на стр. 204. Кроме цифр АД, имеет значение поражение органов-мишеней и наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Если систолическое и диастолическое давление соответствуют разным степеням тяжести гипертензии, уровень АД относят к более высокой категории.

Основной целью лечения больных артериальной гипертензией является максимальное снижение смертности и риска развития осложнений, а также улучшение качества жизни, для чего считают необходимым снижение АД до оптимального уровня:

- менее 140/90 мм рт. ст. у обычных пациентов;
- менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов с высоким риском развития ИБС, стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST;
- менее 120/80 мм рт. ст. у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

(К высокому риску развития ИБС относят сахарный диабет, хронические заболевания почек, поражение сонных и периферических артерий, аневризму брюшной аорты, риск по Фремингемской шкале более 10 %).

Важно также достичь обратного развития обусловленных артериальной гипертензией изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертрофии левого желудочка, фиброза стенки сосудов, протеинурии).

Для лечения артериальной гипертензии применяют различные группы препаратов: **диуретики** (см. стр. 208), **α - и β -адренергические блокаторы** (стр. 261), **блокаторы кальциевых каналов** (стр. 275), **ингибиторы АПФ** (стр. 283), **антагонисты рецепторов ангиотензина II** (стр. 288), а также другие антигипертензивные средства (стр. 292). Очевидные и возможные показания и противопоказания к назначению наиболее распространенных антигипертензивных средств представлены в таблице V–2 на стр. 205, выбор антигипертензивного лекарственного средства с учетом поражения органов и клинических особенностей пациента — в таблице V–3 на стр. 207. Абсолютному большинству пациентов для адекватного контроля АД показано назначение комбинации антигипертензивных средств (см. стр. 299).

Средства для лечения гипертонического криза обсуждаются в отдельной главе (см. стр. 302).

Стабильная стенокардия

Стенокардия является следствием несоответствия между обеспечением миокарда кислородом и его потребностью в нем как из-за острого уменьше-

Таблица V–1. Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет

| Российские рекомендации, 2008 ЕОК/ЕОАГ, 2007 ВОЗ/МОАГ, 2003 | Систолическое АД, мм рт. ст. | Диастолическое АД, мм рт. ст. | JNC–7, 2003 (США) |
|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| категория | | | категория |
| Оптимальное | ниже 120 | ниже 80 | Нормальное |
| Нормальное | 120–129 | 80–84 | Предгипертензия |
| Высокое Нормальное | 130–139 | 85–89 | |
| Артериальная гипертензия: | | | Артериальная гипертензия: |
| ✓ Степень 1 | 140–159 | 90–99 | ✓ Стадия 1 |
| ✓ Степень 2 | 160–179 | 100–109 | |
| ✓ Степень 3 | не ниже 180 | не ниже 110 | ✓ Стадия 2 |
| Изолированная систолическая | не ниже 140 | ниже 90 | |

Если систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория.

ЕОК — Европейское общество кардиологов; ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии;

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; МОАГ — Международное общество по артериальной гипертензии;

JNC — Объединенный национальный комитет США, 7-й доклад по артериальной гипертензии.

ния кровоснабжения миокарда, так и из-за хронической ишемической болезни сердца, а также спазма коронарных сосудов (атипичная стенокардия, или стенокардия Принцметал).

Для лечения *острого приступа стенокардии* применяют *нитраты* и *нитратоподобные средства* (в виде аэрозоля, буккально, под язык или внутривенно; см. стр. 235).

Для *длительного лечения стенокардии* и профилактики острых приступов применяют *β-блокаторы*, при противопоказаниях к их применению, их непереносимости или неэффективности назначают *нитраты* и *нитратоподобные средства* или *блокаторы кальциевых каналов* (избегают использовать производные дигидропиридина короткого действия). Возможна комбинация β-блокатора и длительно действующего нитрата и/или блокатора кальциевых каналов. В последние годы для лечения стенокардии применяют *активаторы калиевых каналов* (см. стр. 282) и *ивабрадин* (стр. 238).

С целью улучшения прогноза назначают *аспирин* (или *клопидогрель* при противопоказаниях к назначению аспирина), *ингибиторы АПФ* и *гиполипидемические средства* (чаще статины; см. стр. 313). Применяют также *регуляторы метаболизма в миокарде* (см. стр. 238).

Все большее значение приобретает инвазивное лечение (коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование).

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Одним из важнейших лечебных мероприятий при остром коронарном синдроме является *кислородотерапия* (скорость потока 3–5 л/мин через лицевую маску).

Препаратом выбора для купирования *болевого синдрома* считают *морфин* (вводят внутривенно в началь-

ной дозе 5 мг, максимальная разовая доза — 20 мг; см. подробнее стр. 4); альтернативой морфину является нейрорлептаналгезия (*фентанил + дроперидол*); возможно обезболивание другим *опиоидом*. Если седативного действия наркотических препаратов недостаточно, дополнительно используют *бензодиазепины* (например, *диазепам*; см. стр. 52).

Несмотря на установленное положительное влияние *β-блокаторов* в отношении болевого синдрома, риска развития артериальной гипертензии и тахикардии при остром инфаркте миокарда, опыт внутривенного введения препаратов в раннем периоде ограничен. Преимущество раннего применения β-блокаторов по сравнению с отсроченным приемом не доказано. В случае назначения β-блокаторов выбирают препараты без собственной симпатомиметической активности (см. стр. 265).

В алгоритм лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе входит также прием *нитратов* под язык (возможно назначение нитратов в виде аэрозоля или буккально; стр. 235–236). Что касается продолжения применения нитратов в стационаре, Европейский совет по реанимации не рекомендует рутинно назначать их при остром инфаркте миокарда. Показанием для назначения нитратов является сохраняющийся болевой синдром и левожелудочковая недостаточность.

При сохраняющейся или рецидивирующей ишемии на фоне применения нитратов и β-блокаторов или при наличии противопоказаний к применению β-блокаторов назначают *блокаторы кальциевых каналов* недигидропиридинового ряда (*верапамил* или *дилтиазем*) или дигидропиридиновые блокаторы длительного действия.

Ингибиторы АПФ (стр. 283) назначают при отсутствии противопоказаний; при нормотензии лечение начинают в первые 24 ч после развития приступа (после стабилизации гемодинамики) и продолжают в течение длительного времени (практически постоянно).

Таблица V–2. **Рекомендации по индивидуальному выбору лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии** (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск X, 2009; с учетом Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии, Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007)

| Класс ЛС | Показания | Противопоказания | Возможные противопоказания |
|---|--|--|--|
| Диуретики тиазидные | Сердечная недостаточность Пациенты пожилого возраста Систолическая артериальная гипертензия Артериальная гипертензия у лиц негроидной расы Высокий коронарный риск Вторичная профилактика инсультов | Подагра | Метаболический синдром Нарушенная толерантность к глюкозе Беременность |
| β-Адреноблокаторы | Стенокардия Перенесенный инфаркт миокарда Сердечная недостаточность Беременность Высокий коронарный риск Тахикардия Глаукома | Хронические обструктивные заболевания легких Обструктивные заболевания сосудов АВ блокада II и III степени | Спортсмены и физически активные пациенты Заболевания периферических сосудов Нарушенная толерантность к глюкозе Метаболический синдром |
| Блокаторы кальциевых каналов | Стенокардия Систолическая артериальная гипертензия (длительно действующие дигидропиридины) Пациенты пожилого возраста Атеросклероз сонных и коронарных сосудов Беременность Гипертрофия левого желудочка Артериальная гипертензия у лиц негроидной расы Суправентрикулярная тахикардия (верапамил, дилтиазем) | АВ блокада II и III степени (верапамил, дилтиазем) Сердечная недостаточность (верапамил, дилтиазем) | Тахикардия (дигидропиридины) Сердечная недостаточность (дигидропиридины) |
| Ингибиторы АПФ | Сердечная недостаточность Сократительная дисфункция левого желудочка Перенесенный инфаркт миокарда Сахарный диабет Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Вторичная профилактика инсультов Высокий коронарный риск Гипертрофия левого желудочка Атеросклероз сонных сосудов Протеинурия/микроальбуминурия Фибрилляция предсердий Метаболический синдром | Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий Ангинефротический отек | |
| Блокаторы ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов | Непереносимость ингибиторов АПФ (кашель) Диабетическая нефропатия Сахарный диабет Сердечная недостаточность Недиабетическая нефропатия Гипертрофия левого желудочка Перенесенный инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия Протеинурия/микроальбуминурия Фибрилляция предсердий Метаболический синдром | Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий Ангинефротический отек | |

| Класс ЛС | Показания | Противопоказания | Возможные противопоказания |
|------------------------------------|---|------------------|---|
| Диуретики антагонисты альдостерона | Сердечная недостаточность После инфаркта миокарда | | Почечная недостаточность Гиперкалиемия |
| Диуретики петлевые | Почечная недостаточность Сердечная недостаточность | | |

Антитромботическая терапия включает применение **аспирина** в дозе 150–300 мг/сутки внутрь или внутривенно. Так как антиагрегационный эффект аспирина развивается через 30 мин, целесообразно назначать его на догоспитальном этапе. При непереносимости аспирина или противопоказаниях к его применению используют **клопидогрель**. При нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема и с подъемом *ST* Американская коллегия кардиологов и Американская сердечная ассоциация (Рекомендации АСС/АНА, 2007) рекомендуют одновременное применение аспирина и клопидогреля, особенно в госпиталях, где придерживаются консервативной тактики лечения. Рекомендации по проведению антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом см. стр. 341.

Для **реперфузии** коронарных сосудов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* применяют **тромболизис** (см. стр. 320) или ангиопластику (особенно при противопоказаниях к тромболизису или позднем поступлении больных). Одновременное применение аспирина и тромболитиков предотвращает развитие реокклюзии коронарных сосудов. При нестабильной стенокардии у пациентов с высоким риском развития осложнений также используют ангиопластику.

До широкого распространения тромболитиков и аспирина наиболее распространенным препаратом для **антикоагулянтной терапии** был **гепарин**. Однако в настоящее время считают, что добавление гепарина к тромболитикам и аспирину не улучшает результаты, но увеличивает риск геморрагических осложнений. Поэтому гепарин (нефракционированный или низкомолекулярные — **далтепарин, надропарин, эноксапарин**) применяют при отсутствии показаний или при наличии противопоказаний к применению тромболизиса, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента *ST* и патологического зубца *Q*, когда тромболизис не проводят. Рекомендуют назначать гепарин также после введения фибринспецифических тромболитиков (не стрептокиназы; см. стр. 320) в течение не менее 24 ч (не следует добавлять гепарин в раствор фибринолитика). Вместо гепарина можно использовать новый антикоагулянт прямого действия **фондапаринукс**.

Симптоматическое лечение при инфаркте миокарда включает назначение противорвотных (**метоклопрамида**, см. стр. 106), антиаритмических

средств (**лидокаин** больше не применяют профилактически, так как он увеличивает риск асистолии), а также лечение других осложнений острого инфаркта миокарда (сердечной недостаточности и отека легких, синдрома Дресслера).

Для **вторичной профилактики инфаркта миокарда** назначают **аспирин** в дозе 75–150 мг/сутки, **β -блокаторы** (при нормальной функции левого желудочка), **ингибиторы АПФ**. Кроме того, показано лечение **гиполипидемическими средствами** (статины; см. стр. 313). При наличии постинфарктной стенокардии дополнительно назначают **блокаторы кальциевых каналов** (при нормальной функции левого желудочка).

Сердечная аритмия

Считают, что сердечные аритмии обусловлены одним из трех механизмов: аномальным автоматизмом, феноменом рециркуляции возбуждения («*re-entry*») и наличием триггерной активности (Р. Н. Фогорос, 1999).

Аномальный автоматизм связан с усилением активности в областях сердца, которые не являются в норме водителями ритма. Это, как правило, экстренные ситуации у пациентов с острыми заболеваниями (ишемией миокарда, гипоксией, водно-электролитным дисбалансом, алкогольной и иной интоксикацией, а также гиперсимпатизмом, например, при анестезии). Считают, что большинство аритмий, возникающих в раннем периоде инфаркта миокарда, обусловлено механизмом аномального автоматизма. В целом, лечение таких аритмий состоит в устранении причины. В некоторых случаях могут быть эффективны антиаритмические средства.

Механизм *re-entry* ответственен за большинство клинически значимых тахикардий. Развитие суправентрикулярной тахикардии чаще связано с наличием аномальных электрических путей и отмечается у соматически здоровых индивидов и в молодом возрасте. Желудочковые тахикардии по механизму *re-entry* обусловлены образованием рубцовой ткани в желудочках, которая и приводит к появлению «петель» *re-entry*. При аритмиях по механизму *re-entry* чаще всего показана антиаритмическая терапия.

Суправентрикулярная тахикардия по триггерному механизму чаще всего связана с дигиталисной интоксикацией. Желудочковые тахикардии по такому механизму встречаются редко и получили название *torsade de pointes* («пируэтных»). При катехолаза-

Таблица V–3. Выбор антигипертензивного лекарственного средства с учетом поражения органов и клинических особенностей пациента

| Субклиническое поражение органов | |
|--|---|
| Гипертрофия левого желудочка | Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов |
| Бессимптомный атеросклероз | Блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ |
| Нарушение функции почек, микроальбуминурия | Ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов |
| Клинические события | |
| Перенесенный инсульт | Любое антигипертензивное средство |
| Перенесенный инфаркт миокарда | β-Блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов |
| Стенокардия напряжения | β-Блокаторы, блокаторы кальциевых каналов |
| Сердечная недостаточность | Диуретики, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов, антагонисты альдостерона |
| Фибрилляция предсердий - преходящая - постоянная | Антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов, ингибиторы АПФ β-Блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (замедляющие сердечный ритм) |
| Почечная недостаточность | Ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов, петлевые диуретики |
| Заболевания периферических артерий | Блокаторы кальциевых каналов |
| Доброкачественная гипертрофия предстательной железы | α-Адреноблокаторы |
| Состояния | |
| Изолированная систолическая гипертензия (пожилые) | Диуретики, блокаторы кальциевых каналов |
| Метаболический синдром | Ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов, блокаторы кальциевых каналов |
| Сахарный диабет | Ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых AT ₁ -рецепторов |
| Беременность | Блокаторы кальциевых каналов, метилдопа, β-блокаторы |
| Негроидная раса | Диуретики, блокаторы кальциевых каналов |

висимых желудочковых «пируэтных» тахикардиях могут быть эффективны **β-блокаторы** и **блокаторы кальциевых каналов**. Иногда развитие таких аритмий связано с применением лекарственных средств, удлиняющих компенсаторную паузу (например, некоторых антиаритмических средств, полициклических антидепрессантов, фенотиазинов, галоперидола, цизаприда). Лечение заключается в отмене препарата, удлиняющего рефрактерную паузу (и в последующем избегают его назначения). Необходима коррекция водно-электролитного баланса (в первую очередь, гипокалиемии; **препараты калия** см. стр. 190); **сульфат магния** (стр. 192) может быть эффективен даже при отсутствии гипомагниемии, однако основная задача — устранение пауз за счет ускорения сердечного ритма путем электростимуляции или инфузии симпатомиметиков.

Применение антиаритмических средств см. стр. 243.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая (застойная) сердечная недостаточность — это синдром, обусловленный нарушением насосной функции сердца и проявляющийся неспособностью миокарда обеспечить адекватное кровоснабжение органов и тканей.

Препаратами первого ряда для лечения хронической сердечной недостаточности считают **ингибиторы АПФ** (начинают с малых доз и титруют дозу, повышая ее по переносимости) в комбинации с некоторыми **β-блокаторами** (смотри таблицу V-4 на стр. 208; назначают при отсутствии выраженной декомпенсации; также начинают с малых доз и титруют по переносимости). При непереносимости ингибиторов АПФ (особенно развитии кашля) вместо них используют **антагонисты AT₁-ангиотензиновых рецепторов**.

При наличии симптомов задержки жидкости назначают **диуретики**: при умеренной задержке жидкости назначают тиазиды и тиазидоподобные диуретики, при выраженном отеком синдроме — петлевые диуретики; при отсутствии должного эффекта применяют комбинацию петлевого и тиазидного диуретика (эффективность комбинации выше, чем каждого средства в отдельности).

Сердечные гликозиды считают препаратами выбора при хронической сердечной недостаточности в сочетании с мерцательной аритмией. При синусовом ритме они наиболее эффективны при наличии расширения полостей сердца и отсутствии обструкции выходных отделов сердца; по достижении клинического

Таблица V–4. Назначение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности

| Препарат | Начальная доза | Целевая доза |
|---|----------------------------|--------------------------|
| Ингибиторы АПФ | | |
| Каптоприл | по 6,25 мг 2–3 раза в день | по 25 мг 2–3 раза в день |
| Эналаприл | 2,5 мг 1 раз в день | по 10 мг 2 раза в день |
| Беназеприл | 2,5 мг 1 раз в день | 5–10 мг 1 раз в день |
| Периндоприл | 2 мг 1 раз в день | 4 мг 1 раз в день |
| Хинаприл | по 5 мг 1–2 раза в день | 20 мг 1 раз в день |
| Цилазаприл | 1,25 мг 1 раз в день | 5 мг 1 раз в день |
| Рамиприл | 1,25 мг 1 раз в день | по 5 мг 2 раза в день |
| Спирраприл | 3 мг 1 раз в день | 6 мг 1 раз в день |
| Трандолаприл | 1 мг 1 раз в день | 4 мг 1 раз в день |
| Фозиноприл | 2,5 мг 1 раз в день | по 10 мг 2 раза в день |
| Лизиноприл | 2,5 мг 1 раз в день | 20 мг 1 раз в день |
| Антагонисты AT_1-ангиотензиновых рецепторов | | |
| Валсартан | по 40 мг 2 раза в день | по 160 мг 2 раза в день |
| Кандесартан | 4 мг 1 раз в день | 32 мг 1 раз в день |
| Лосартан | 12,5 мг 1 раз в день | 50 мг 1 раз в день |
| β-Блокаторы | | |
| Метопролола сулцинат (ретард) | 12,5 мг 1 раз в день | 200 мг 1 раз в день |
| Бисопролол | 1,25 мг 1 раз в день | 10 мг 1 раз в день |
| Карведилол | по 3,125 мг 2 раза в день | 25 мг 2 раза в день |
| Небиволол * | 1,25 мг 1 раз в день | 10 мг 1 раз в день |

* Для лиц в возрасте старше 70 лет.

эффекта и уменьшении размеров сердца препарат постепенно отменяют.

Если симптомы сердечной недостаточности сохраняются несмотря на применение адекватных доз комбинации диуретик + ингибитор АПФ + β -блокатор, назначают дополнительно или **антагонист AT_1 -ангиотензиновых рецепторов**, или **антагонист альдостерона**, или комбинацию **гидралазин + изосорбида динитрат** (ее эффективность доказана у лиц негроидной расы).

При недостаточной эффективности следует подумывать о немедикаментозном лечении.

Глава 25

Диуретики

Вещества, увеличивающие выведение из организма мочи, получили название «диуретики». Точкой приложения действия диуретиков является нефрон. Основными процессами мочеобразования является клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция. Диуретики могут влиять на все механизмы мочеобразования, но так как скорость клубочковой фильтрации отличается стабильностью, наибольший диуретический эффект получается в результате угнетения реабсорбции.

Механизм действия и показания к применению диуретиков смотри таблицу 25–1.

Салуретики

Салуретики получили свое название из-за способности ускорять выведение из организма солей, а вместе с ними и воды, что и обуславливает их диуретический эффект. При их применении необходимо контролировать электролитный состав сыворотки крови. Так как применение диуретиков способствует развитию так называемой «постуретической задержки хлорида натрия», важный элемент терапии — ограничение соли.

Салуретики разделяют на тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики и ингибиторы карбоангидразы.

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики относят к препаратам средней силы действия. Они действуют главным образом на кортикальный сегмент петли нефрона и вызывают усиление выведения ионов натрия, калия и магния, при этом отмечается задержка ионов кальция. Эффективность значительно снижается при уменьшении клиренса креатинина менее 30 мл/мин. Более того, применение тиазидов способствует снижению клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции и уменьшения почечного кровотока (может иметь клиническое значение у пациентов со сниженным почечным резервом).

В небольших дозах оказывают, в основном, антигипертензивное действие (обусловленное прямым спазмолитическим влиянием на стенки сосудов), в больших — диуретическое. Длительный прием невысоких доз при артериальной гипертензии приводит к достоверному уменьшению частоты развития летальных осложнений (инсульта, инфаркта миокарда) и уменьшению массы левого желудочка. Отмечен также положительный эффект у пациентов с риском развития остеопороза (задерживают

Таблица 25–1. Механизм действия и показания к применению диуретиков

| Группа | Подгруппа (препарат) | Механизм действия | Показания к применению |
|----------------------------|---|--|---|
| Салуретики | Тиазиды и тиазидоподобные диуретики | Уменьшают активный транспорт натрия или его энергетическое обеспечение в кортикальном восходящем отделе петли Генле | Артериальная гипертензия Отечный синдром (умеренно выраженный) Несахарный диабет (нефрогенный) |
| | Петлевые диуретики | Уменьшают транспорт ионов хлора через люменальную мембрану клеток восходящего отдела петли Генле, уменьшают активный транспорт натрия в нефроне | Артериальная гипертензия Отечный синдром <i>Парентерально</i> – в практике интенсивной терапии |
| | Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) | Уменьшают обмен реабсорбированного натрия на ионы водорода в проксимальном канальце | Отечный синдром (эффективна комбинация с петлевым диуретиком) Глаукома (см. стр. 927) |
| Калийсберегающие диуретики | Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) | Вступают в конкурентное взаимодействие с альдостероном за связь с рецепторами к нему в почечных канальцах | Гиперальдостеронизм Артериальная гипертензия Хроническая сердечная недостаточность Отечный синдром Гипокалиемия |
| | Блокаторы натриевых каналов (амилорид, триамтерен) | Снижают проницаемость люменальной клеточной мембраны для ионов натрия в дистальном канальце | Входят в состав комбинированных диуретических препаратов с целью предотвращения гипокалиемии и гипوماгнемии (см. стр. 218) |
| Осмотические диуретики | | Увеличивают проницаемость межклеточных промежутков во всех отделах нефрона. Не реабсорбируются, но нарушают обратное всасывание жидкости в канальцах нефрона | <i>Парентерально</i> – в практике интенсивной терапии |
| Акваретики | Демеклоциклин | Препятствуют действию АДГ в собирательных трубчатках и увеличивают выделение воды и (в малой степени) электролитов | Задержка воды при синдроме гиперсекреции АДГ, циррозе печени, застойной сердечной недостаточности |

экскрецию кальция и снижают риск развития переломов длинных трубчатых костей на 20 %). При нефрогенном несахарном диабете (обусловленном нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону) парадоксально уменьшают диурез и снижают потерю жидкости.

Показания

- Артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами).
- Отечный синдром (умеренно выраженный).
- Нефрогенная форма несахарного диабета — **гидрохлортиазид, хлорталидон**.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная гиперчувствительность с буметанидом, фуросемидом и ингибиторами карбоангидразы), гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, выраженная

почечная и печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия.

Осторожно назначают при подагре и декомпенсации сахарного диабета (**индапамид** и **ксипамид** в меньшей степени влияют на течение сахарного диабета).

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Гидрохлортиазид — безопасность применения во время беременности не установлена (назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода), рекомендуют избегать применения в период лактации (может подавлять лактацию). Возможно применение у детей.

Индапамид — не назначают во время беременности, в период лактации и пациентам младше 18 лет.

Клопамид — назначают по показаниям во время беременности, кормление грудью следует прекратить.

Безопасность применения у детей не установлена.

Ксипамид — не применяют в I триместре беременности и в период лактации, осторожно назначают во II–III триместрах.

Хлорталидон — во время беременности и в период лактации назначают по строгим показаниям. Возможно применение у детей.

Побочные действия

Длительный прием провоцирует развитие гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалоза, гипомагнемии и гиперкальциемии. Нарушение электролитного баланса чаще возникает при приеме более высоких доз, чем те, которые применяют для лечения артериальной гипертензии.

Со стороны ЖКТ: тошнота, анорексия, запор, сухость во рту, *в единичных случаях* — панкреатит, нарушение функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, апластическая и гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: головокружение, астения, парестезии, головная боль.

Другие: кожные аллергические реакции, геморрагический васкулит, возможно обострение системной красной волчанки, снижение потенции у мужчин (менее выражено у индапамида).

Контроль

Концентрация электролитов в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении *холестирамина* и *колестипола* возможно снижение всасывания тиазидов (до 85 %). Тиазиды следует принимать за 2 ч до приема смол.

Петлевые диуретики и тиазиды взаимно потенцируют действие друг друга и могут способствовать развитию выраженных электролитных расстройств.

Тиазиды могут снизить эффект непрямым антикоагулянтов (описано для *варфарина* и *хлорталидона*).

Вызванная тиазидами гипокалиемия и гипомагнемия могут способствовать развитию сердечной аритмии при одновременном применении *сердечных гликозидов*.

Электролитные расстройства (особенно гипокалиемия), вызываемые тиазидами, могут усилиться при одновременном применении *глюкокортикоидов* и *амфотерицина В*.

Тиазиды способствуют повышению концентрации *лития* в крови с риском развития литиевой токсичности.

Вызываемая тиазидами гиперкальциемия вследствие увеличения почечной реабсорбции кальция и

высвобождения кальция из костей может быть еще больше усилена поступлением *солей кальция* извне.

Применение тиазидов может усилить действие *недеполяризующих миорелаксантов* (полагают, за счет гипокалиемии) и вызвать продленное апноэ.

Тиазиды способствуют нарушению толерантности к глюкозе и повышению ее уровня в крови и могут уменьшить эффективность *гипогликемизирующих средств* — *производных сульфонилмочевины*. Возможно также развитие гипонатриемии.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови на фоне применения тиазидов требует увеличения дозы *средств против подагры*. При одновременном применении тиазидов и *аллопуринола* возможно учащение реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Тиазиды могут продлить вызванную противоопухолевыми средствами (например, *метотрексатом*, *фторурацилом*, *циклофосфамидом*) лейкопению (считают необходимым при назначении противоопухолевого лечения назначать другие антигипертензивные средства).

■ Гидрохлортиазид (гидрохлортиазид)

Гидрохлортиазид (Hydrochlorothiazide)

Многие производители Таблетки 25 и 100 мг

Гипотиазид (Hypothiazid)

Chinoip Таблетки 25 и 100 мг

Дихлортиазид (Dichlothiazide)

Многие производители Таблетки 25 и 100 мг

Тиазидный диуретик. Комбинированный препарат с петлевым диуретиком см стр. 218, с антигипертензивными средствами — стр. 299–300.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают взрослым в начальной дозе 12,5–25 мг 1 раз в день, при необходимости дозу увеличивают до 50 мг/сутки. Антигипертензивный эффект развивается через 3–4 дня, достигает оптимума через 3–4 недели и продолжается еще в течение 1 недели после отмены препарата.

При отечном синдроме доза составляет 25–100 мг/сутки на 1–2 приема. Диуретическое действие развивается через 2 ч, достигает максимума через 4 ч и длится 6–12 ч.

При сердечной недостаточности и циррозе печени дозу можно увеличить до 200 мг/сутки. Прием дозы свыше 50 мг/сутки сопряжен с риском развития гипокалиемии и нарушением обмена глюкозы. Следует подобрать ежедневную поддерживающую дозу.

При нефрогенном несахарном диабете назначают по 25 мг 1–2 раза в день, при необходимости дозу повышают до 100 мг/сутки (до получения должного эффекта: уменьшения полиурии и жажды).

У детей обычная суточная доза составляет 2 мг/кг, максимальная: у детей в возрасте до 6 месяцев — 3,5 мг/кг/сутки на 2 приема, в возрасте от 6 месяцев до 2 лет — 37,5 мг/сутки, 3–12 лет — до 100 мг/сутки.

■ Индапамид

| | |
|---|------------------------|
| Акрипамид | |
| <i>Акрихин</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Арифон (Arifon) | |
| <i>Servier</i> | Таблетки 2,5 мг |
| | Таблетки ретард 1,5 мг |
| Веро-индапамид (Vero-indapamide) | |
| <i>Верофарм</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Индап (Indap) | |
| <i>Pro.Med</i> | Капсулы 2,5 мг |
| Индапамид | |
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Индапафон | |
| <i>Боримед</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Индапен (Indapen) | |
| <i>Polpharma</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Индапрес (Indapres) | |
| <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Индипам (Indipam) | |
| <i>Balkanpharma</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Памид (Pamid) | |
| <i>CTS</i> | Таблетки 2,5 мг |
| Равел СР | |
| <i>KRKA</i> | Таблетки ретард 1,5 мг |

Тиазидоподобный диуретик с сосудорасширяющим действием (за счет блокады кальциевых каналов). Метаболически нейтрален: не нарушает липидный и углеводный обмен, не повышает содержание в крови мочевой кислоты.

Входит в состав некоторых комбинированных препаратов с антигипертензивными средствами (стр. 300).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают 1,25 мг 1 раз в день утром, при отсутствии должного эффекта в течение 4 недель дозу повышают до 2,5 мг 1 раз в день утром.

Таблетки ретард принимают при артериальной гипертензии в дозе 1,5 мг 1 раз в день.

При отеком синдроме назначают 2,5 мг 1 раз в день утром, при отсутствии должного эффекта через неделю дозу можно увеличить до 5 мг 1 раз в день.

Увеличение дозы более 5 мг/сутки не оказывает более выраженного антигипертензивного и противоотечного действия, но связано с риском развития гипокалиемии.

■ Клопамид

Клопамид (Clopamide)

ICN Таблетки 20 мг

Входит в состав некоторых комбинированных препаратов с антигипертензивными средствами (стр. 299–301).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают 5–10 мг (до 20 мг) 1 раз в день утром; при отеком синдроме — 20–40 мг (при необходимости — 80 мг) 1 раз в день.

■ Ксипамид

Аквафор (Aquaphor)

Lilly Таблетки 10 и 40 мг

Ингибирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах нефрона и приводит к выведению с мочой хлора и натрия, и вторично — к увеличению мочеотделения за счет осмотически связанной воды. Точка приложения действия — перитубулярная часть начального отдела дистального канальца.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 20 мг 1 раз в день утром, иногда — 10 мг.

При отеком синдроме начальная доза составляет 40 мг/сутки. В зависимости от клинического эффекта суточную дозу увеличивают до 80 мг или уменьшают до 20 мг.

■ Хлорталидон

Гигротон (Hygroton)

Novartis Таблетки 50 мг

Оксодолин (Oxodoline)

Многие производители Таблетки 50 мг

Тиазидоподобный диуретик, входит в состав некоторых комбинированных препаратов с антигипертензивными средствами (стр. 299).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают 25 мг 1 раз в день, при необходимости дозу увеличивают до 50–100 мг/сутки. Антигипертензивное действие начинается через 3–4 дня, достигает оптимума через 3–4 недели и продолжается еще в течение 1 недели после отмены препарата. В качестве поддерживающей дозы выбирают минимально эффективную.

При отеком синдроме назначают 50–100 мг 1 раз в день, при необходимости дозу можно увеличить до 200 мг/сутки. Диуретическое действие развивается через 2 ч и длится до 48–72 ч.

При нефрогенном несахарном диабете начальная доза составляет по 100 мг 2 раза в день, подерживающая — 50 мг/сутки.

Дозы для детей подбирают индивидуально. Средняя суточная доза составляет 2 мг/кг.

Петлевые диуретики

Петлевые диуретики относят к наиболее мощным представителям класса диуретиков. Они действуют на всем протяжении восходящего отдела петли Генле (разные препараты различаются между собой по месту приложения действия) и резко угнетают реабсорбцию натрия и хлора и усиливают выведение ионов калия и магния. В отличие от тиазидов, способствуют выведению также ионов кальция. Повышают почечный кровоток; при ишемии почек оказывают ренопротективное действие (снижают потребность почек в кислороде). При острой сердечной недостаточности оказывают благоприятное влияние на гемодинамику за счет вазодилатации, которая предшествует увеличению диуреза, однако при хронической сердечной недостаточности отмечено развитие вазоконстрикции и ухудшение гемодинамики.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Отечный синдром при сердечной недостаточности, циррозе печени (назначают при неэффективности **тиазидных и тиазидоподобных диуретиков**); при почечной недостаточности возможна комбинированная терапия, комбинированные препараты с тиазидами см. стр. 218.
- Парентерально вводят в экстренных ситуациях: при гипертоническом кризе, отеке легких, отеке мозга, эклампсии, олигурии и острой почечной недостаточности, а также при экзогенных отравлениях (для проведения форсированного диуреза).

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная гиперчувствительность буметанида и фуросемида с тиазидами и ингибиторами карбоангидразы), обструкция мочевыводящих путей, признаки гиповолемии (сухость во рту, жажда), гипокалиемия.

Следует помнить о возможности кумуляции при острой почечной недостаточности и анурии в течение более 24 ч.

Осторожно назначают при подагре и декомпенсации сахарного диабета.

Буметанид не применяют при остром гепатите.

Этакриновая кислота — острый гломеруло-нефрит, острая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Буметанид — не назначают в I триместре беременности; безопасность применения у детей младше 6 месяцев не установлена.

Торасемид — не применяют во время беременности, безопасность применения в период лактации и у детей < 18 лет не установлена.

Фуросемид — у беременных применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; не назначают в период лактации (выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание следует прекратить; кроме того, способен подавлять лактацию).

Этакриновая кислота — не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 2 лет.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, боли в животе, сухость во рту, жажда, головокружение, мышечная слабость, нарушение слуха, тромбозэмболические осложнения, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия, артериальная гипотензия, нарушение сердечного ритма, гиперурикемия, гипергликемия.

При гипертрофии простаты первоначально возможна острая задержка мочи (развивается реже при назначении небольших доз).

Длительное применение **фуросемида** способствует развитию дефицита тиамина (добавление *витамина В₁*, улучшает гемодинамику и натрийурез).

Внимание! В начальном периоде лечения необходимо отказаться от деятельности, требующей повышенного внимания.

Взаимодействие с другими препаратами

Холестирамин, колестипол и фенитоин снижают всасывание петлевых диуретиков в ЖКТ.

При одновременном применении с *аминогликозидами* и *солями лития* повышается риск развития ототоксичности (особенно опасно у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью).

Избегают одновременного применения петлевых диуретиков и *цисплатина* из-за риска развития ототоксичности.

Этакриновая кислота и фуросемид могут усилить действие *непрямых антикоагулянтов*.

Вызванная петлевыми диуретиками гипокалиемия может способствовать развитию сердечной аритмии при одновременном применении *сердечных гликозидов* и потенцирует действие *недеполяризующих миорелаксантов*.

Калийсберегающие диуретики снижают вероятность развития гипокалиемии при лечении петлевыми диуретиками.

НПВС уменьшают диуретическую активность (описано для *индометацина*, *ибупрофена* и *сулиндака*).

■ Буметанид

Буфенокс (Vurhenox)

Многие Таблетки 1 мг
производители Р-р для инъекций 0,5 мг/ампула 2 мл

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают натошак 1 раз в день, обычно утром до завтрака. Взрослым назначают по 1 мг/сутки в течение 3–5 дней, затем по 1–2 мг 1 раз в 2–3 дня; у пожилых может быть достаточна доза 0,5 мг. Эффект развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 4–6 ч. Высшая суточная доза составляет 6 мг.

Детям старше 6 месяцев назначают по 15 мкг/кг 1 раз в день или через день, максимальная суточная доза составляет 100 мкг/кг.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 0,5–1 мг, при необходимости повторяют введение каждые 2–3 ч. Эффект развивается через несколько минут и достигает максимума через 15–30 мин.

Для проведения форсированного диуреза вводят нагрузочную дозу 2 мг, затем назначают по 1 мг через каждые 4 ч (общая доза составляет 7 мг/сутки). Максимальная суточная доза — 10 мг.

■ Торасемид

Демадекс (Demadex)

Boehringer Таблетки 5, 10, 20 и 100 мг
1 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Диувер (Diuver)

Pliva Таблетки 5 и 10 мг

Дозировка и применение

При застойной сердечной недостаточности назначают 10–20 мг 1 раз в день внутрь или внутривенно, при необходимости возможно постепенное повышение дозы. Безопасность применения разовой дозы более 200 мг не установлена.

При хронической почечной недостаточности начальная доза составляет 20 мг внутрь или внутривенно, при необходимости возможно постепенное повышение дозы.

При циррозе печени начальная доза составляет 5–10 мг 1 раз в день внутрь или внутривенно. Целесообразно сочетать торасемид с калийсберегающим диуретиком. Не следует превышать разовую дозу 40 мг.

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 2,5–5 мг. При отсутствии должного кли-

нического эффекта в течение 4–6 недель дозу повышают до 10 мг 1 раз в день. При отсутствии эффекта от дозы 10 мг целесообразно добавить второй антигипертензивный препарат.

■ Фуросемид

Апо-фуросемид (Аpo-furosemide)

Apotex Таблетки 20, 40 и 80 мг

Лазикс (Lasix)

Aventis Таблетки 40 мг
Р-р для инъекций 20 мг/ампула 2 мл

Фурон (Furon)

Merckle Таблетки 40 мг
Р-р для инъекций 20 мг/ампула 2 мл
Концентрат для инфузии: флакон 250 мг/25 мл

Фуросемид (Furosemid)

Многие Таблетки 5, 20 и 40 мг
производители Р-р для инъекций 20 мг/ампула 2 мл

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых составляет 20–80 мг, при необходимости ее повышают на 20–40 мг с интервалом 6–8 ч. Эффект развивается через 30–40 мин и длится в течение 4–8 ч. Поддерживающую дозу принимают 2–3 раза в день.

При олигурии назначают внутрь по 250 мг, при необходимости дозу повышают на 250 мг каждые 4–6 ч. Максимальная доза внутрь — 2 г (такую дозу используют редко).

Детям назначают по 2 мг/кг, при необходимости дозу повышают на 1 мг/кг до максимальной дозы 6 мг/кг (не более 40 мг). Соблюдают интервал между приемами не менее 6 ч.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно по 20–40 мг, при необходимости введение повторяют через 1–2 ч, повышая дозу на 20 мг. Эффект развивается через 5–10 мин и длится 1,5–3 ч. Поддерживающую дозу вводят 2–4 раза в сутки.

При олигурии начальная доза составляет 250 мг в течение 1 ч (скорость введения составляет 4 мг/мин), при отсутствии должного эффекта в последующие 2 ч вводят 500 мг, затем 1 г в течение 4 ч. Эффективную дозу (до 1 г) можно повторять каждые 24 ч. При отсутствии эффекта следует перейти к гемодиализу.

Детям вводят по 1 мг/кг, при необходимости дозу можно увеличить на 1 мг/кг. Максимальная суточная доза составляет 6 мг/кг (не более 20 мг), интервал между введениями — 6–12 ч.

■ Этакриновая кислота

Урегит (Uregyt)

Egis Таблетки 50 мг

Эдекрин (Edecrin)

Merck Таблетки 25 и 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 50 мг

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Взрослым назначают 50–100 мг/сутки, при необходимости дозу повышают на 25–50 мг/сутки. Эффект развивается через 30–60 мин и длится 6–8 ч. Максимальная суточная доза составляет 400 мг.

Начальная доза для детей составляет 25 мг/сутки, при необходимости ее повышают на 25 мг/сутки каждые 2–3 дня. Максимальная суточная доза составляет 3 мг/кг.

Внутривенно ▶

Внимание! Этакриновую кислоту не вводят внутримышечно или подкожно.

Вводят в виде быстрой инфузии или струйно в течение нескольких минут, разовая доза составляет для взрослого 50 мг (0,5–1 мг/кг). При необходимости через некоторое время введение повторяют (желательно в другую вену во избежание развития флебита).

Ингибиторы карбоангидразы

Подавление активности карбоангидразы в проксимальных почечных канальцах уменьшает реабсорцию ионов калия, натрия и воды и повышает диурез. Угнетение активности карбоангидразы реснитчатого тела приводит к уменьшению продукции водянистой влаги и понижению внутриглазного давления. Снижение активности карбоангидразы в головном мозге обуславливает противозепилептическую активность.

Единственный представитель этой группы для приема внутрь **ацетазоламид** является слабым диуретиком, однако его комбинация с петлевым диуретиком весьма эффективна.

■ Ацетазоламид**Диакарб (Diacarb)**

Polpharma Таблетки 250 мг

Сульфаниламидный препарат со слабым диуретическим эффектом. Механизм действия обуславливает развитие гиперхлоремического ацидоза (в связи с чем после нескольких дней приема требуется перерыв в лечении для восстановления кислотно-щелочного равновесия), щелочной реакции мочи и значительной фосфатурии. При хронической почечной недостаточности способен усугубить имеющийся ацидоз.

Показания

- Отечный синдром (в т. ч. при рефрактерной хронической сердечной недостаточности).
- Глаукома (первичная и вторичная, острый приступ).
- Эпилепсия (см. стр. 89).
- Апноэ во время сна.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к сульфаниламидам, тиазидам, буметаниду и фуросемиду), гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, гипонатриемия, недостаточность надпочечников, нарушение функции печени и почек, кальциевая мочекаменная болезнь.

Осторожно назначают больным с хронической легочной патологией.

Не применяют в I триместре беременности (во II–III триместрах назначают по строгим показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода), грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, головная боль, *в редких случаях* — парестезии, дезориентация, снижение либидо.

Внимание! Следует избегать работы, требующей повышенного внимания.

Со стороны системы крови (при длительном применении): апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны водно-электролитного баланса: гипокалиемия, метаболический ацидоз.

Со стороны мочевыводящей системы (при длительном применении): нефролитиаз, преходящая гематурия и глюкозурия.

Со стороны ЖКТ: нарушение вкуса, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, диарея, повышение активности в крови печеночных ферментов, *редко* — печеночная недостаточность.

Другие: аллергические реакции (сыпь, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла), мышечная слабость, преходящая близорукость, светобоязнь. У больных циррозом печени может вызвать развитие энцефалопатии за счет замедления выведения аммиака.

Контроль

При длительном применении: уровень электролитов в сыворотке крови, общий анализ крови.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении ацетазоламид повышает токсичность *салицилатов, сердечных гликозидов, карбамазепина, эфедрина, недеполяризующих миорелаксантов.*

Усиливает действие *инсулина и гипогликемизирующих препаратов.*

Усиливает выведение ионов лития (снижает эффективность *препаратов лития*).

Дозировка и применение

Принимают внутрь, диуретический эффект развивается через 3–4 ч и длится в течение 8–10 ч.

При отежном синдроме ▶

Назначают 250–375 мг 1 раз в день утром. Реко-

мендуют принимать препарат через день или курсами по 2 дня с однодневным перерывом. Не следует превышать курс лечения 5 дней из-за высокого риска развития метаболического ацидоза.

При рефрактерном отеком синдроме на фоне хронической сердечной недостаточности назначают по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели (на фоне приема петлевых диуретиков и верошпирона).

При ночных апноэ ▶

Принимают 250 мг за 1 ч до отхода ко сну.

При глаукоме ▶

При остром приступе глаукомы начальная доза составляет 250–500 мг, затем назначают по 250 мг через каждые 6 ч. После достижения клинического эффекта дозу препарата постепенно снижают. Продолжительность лечения составляет не более 5 дней.

При эпилепсии ▶

Назначают взрослым 250–1000 мг/сутки на 1–4 приема, детям — 8–30 мг/кг/сутки (не более 750 мг).

Калийсберегающие диуретики

В отличие от салуретиков, калийсберегающие диуретики усиливают выведение из организма только ионов натрия. Они действуют в области дистальных канальцев нефрона, где обмениваются ионы калия и натрия. По силе действия они значительно уступают салуретикам.

В качестве самостоятельных средств применяют антагонисты альдостерона; в состав комбинированных препаратов входят также **амилорид** и **триамтерен** (см. стр. 218), действие которых не зависит от активности альдостерона.

Внимание! Калийсберегающие диуретики способствуют развитию гиперкалиемии. Не следует назначать препараты калия пациентам, принимающим калийсберегающие диуретики.

Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона — минералокортикоида, участвующего в поддержании электролитного баланса, препятствуют обратному всасыванию ионов натрия в почечных канальцах, усиливают выделение натрия с мочой и уменьшают выведение калия и магния.

■ Спиринолактон

Альдактон (Aldacton)

Searle Таблетки 25 и 100 мг

Веро-спинолактон (Vero-spirinolactonum)

Верофарм Таблетки 25 мг

Верошпирон (Verospiron)

Gedeon Richter Таблетки 25 мг
Капсулы 50 и 100 мг

Спиринолактон (Spirinolactone)

Многие производители Таблетки 25, 50 и 100 мг

Антагонист альдостерона, вступает также во взаимодействие с прогестинными и андрогенными рецепторами, при длительном приеме вызывает гормональные расстройства. Комбинированный препарат с фуросемидом см. стр. 218.

Показания

- Гиперальдостеронизм (лечение и диагностика).
- Отечный синдром (в т. ч. при сердечной недостаточности и циррозе печени).
- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (применяют в низкой дозе в качестве нейрогормонального модулятора).
- Гипокалиемия (если вызванная салуретиками гипокалиемия не поддается лечению препаратами калия).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, гиперкалиемия, анурия, болезнь Аддисона.

Осторожно применяют при сахарном диабете (не назначают при диабетической нефропатии и хронической почечной недостаточности).

Не применяют в I триместре беременности (во II–III триместрах назначают по строгим показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода), грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Обусловленные стероидным строением альдостерона (при длительном применении): гинекомастия, импотенция у мужчин (до 30 % при приеме высоких доз) и расстройство менструального цикла, маточное кровотечение в постменопаузе, огрубение голоса и гирсутизм у женщин (в то же время описано применение для лечения гирсутизма у женщин).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе, гастрит, изъязвление слизистой желудка, желудочное кровотечение.

Со стороны ЦНС: головная боль, сонливость, вялость.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, редко — агранулоцитоз.

Другие: аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Сочетание спинолактона с *ингибиторами АПФ* повышает риск развития гиперкалиемии (хотя эту комбинацию нередко используют в клинической практике). Безопасной считают дозу спинолактона 12,5–25 мг/сут (при этом отменяют препараты калия).

Салицилаты (в т. ч. *аспирин*) блокируют вызываемый спинолактоном натрийурез.

Спиронолактон может как увеличить, так и замедлить выведение *дигитоксина*. Возможно также повышение концентрации в крови *дигоксина*, в то же время отмечено снижение его инотропного эффекта.

Спиронолактон замедляет выведение ионов лития, таким образом, повышает риск развития токсичности при применении *препаратов лития*.

Дозировка и применение

При первичном гиперальдостеронизме ▶

В качестве диагностического теста назначают по 400 мг/сутки внутрь в течение 3–4 недель: если за указанное время нормализуется гипокалиемия и артериальная гипертензия, можно предположить наличие гиперальдостеронизма. Можно использовать более короткий тест — назначить 400 мг/сутки в течение 4 дней: если в результате лечения концентрация калия в крови повысилась, а после отмены препарата снова снизилась, можно предположить наличие гиперальдостеронизма.

В качестве поддерживающей терапии при гиперальдостеронизме назначают внутрь по 100–400 мг 1 раз в день (с целью предоперационной подготовки). При невозможности произвести операцию следует продолжить лечение минимально эффективными дозами.

При отечном синдроме ▶

Начальная доза внутрь составляет 100 мг/сутки (от 25 до 200). Диуретический эффект проявляется на 2–5-й день лечения и продолжается еще 2–3 дня после прекращения приема препарата. При отсутствии клинического эффекта в течение 5 суток следует добавить второй диуретик. Комбинированное лечение показано также при необходимости получения быстрее диуретического эффекта.

Детям назначают 3,3 мг/кг/сутки на один или несколько приемов.

При артериальной гипертензии ▶

Назначают взрослым внутрь 50–100 мг/сутки на один или несколько приемов. Гипотензивное действие проявляется обычно на 2–3 неделе лечения (не проявляется при нормальном артериальном давлении).

Детям назначают по 1–2 мг/кг 2 раза в день.

При гипокалиемии ▶

Назначают внутрь в дозе 25–100 мг/сутки.

При хронической сердечной недостаточности ▶

При выраженной декомпенсации назначают в высокой дозе (100–500 мг/сутки на 1–2 приема) в течение 1–3 недель под контролем уровня калия в крови до достижения компенсации, после чего дозу снижают.

Для длительного приема рекомендуют назначать в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки в комбинации с *ингибитором АПФ* и *β-блокатором*.

■ Эплеренон

Инспра (Inspra)

Pfizer

Таблетки 25 и 50 мг

Производное спиронолактона — селективный антагонист альдостерона, лишенный типичных для спиронолактона побочных действий.

Показания

Хроническая сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Не назначают детям.

Побочные действия

Диарея, тошнота, артериальная гипотензия, головокружение, гиперкалиемия; *реже* — метеоризм, рвота, постуральная гипотензия, фибрилляция предсердий, артериальный тромбоз, дислипидемия, головная боль, нарушение функции почек.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении *кетоканазола*, *флуконазола*, *эритромицина*, *саквинавира*, *верапамила* и *грейпфрутового сока* концентрация эплеренона в крови повышается.

Не применяют одновременно с препаратами калия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают стабильным пациентам через 3–14 дней после инфаркта миокарда. Начальная доза составляет 25 мг 1 раз в день, повышают ее через 4 недели до 50 мг 1 раз в день.

Осмотические диуретики

Осмодиуретики повышают осмолярность плазмы и объем циркулирующей крови, вызывая перемещение жидкости из тканей (головного мозга, глазного яблока) в сосудистое русло. Осмодиуретики фильтруются почками без последующей реабсорбции, тем самым увеличивают количество мочи, при этом значительно усиливают потерю натрия без существенного влияния на выведение калия.

Неэффективны при нарушении фильтрационной функции почек при ХПН, а также при азотемии у больных циррозом печени и асцитом.

В настоящее время самым распространенным препаратом этой группы является **маннитол**. Другие

средства этой группы (**мочевина, глицерин, изо-сорбит, сорбитол**) применяют редко из-за развития побочных эффектов.

Применение диуретиков при паренхиматозной острой почечной недостаточности (ОПН) смотри таблицу 25–2.

Таблица 25–2. Использование диуретиков для лечения паренхиматозной ОПН

Независимо от установленного диагноза следует исключить преренальную и обструктивную (постренальную) ОПН.

Отменяют все нефротоксичные лекарственные средства, проводят лечение шока и гипоперфузии почек.

Обструкцию мочеоттока исключают при помощи УЗИ

Введите **фуросемид** в дозе 20 мг внутривенно, при отсутствии эффекта через 1 ч введите еще 80 мг

При отсутствии эффекта введите **маннитол** в дозе 1 г/кг в течение 1 ч

При отсутствии эффекта введите фуросемид в дозе 250 мг в течение 1 ч

Если отмечено временное улучшение темпа мочеотделения, его можно поддерживать инфузией маннитола (со скоростью 1,5–2 г/кг/сут) и фуросемида (5–10 мг/ч)

При усилении диуреза (вследствие его стимуляции или начала восстановления функции после ОПН) повышаются потери натрия с мочой, т. к. функция канальцев остается нарушенной

Контролируйте концентрацию натрия в моче и проведите соответствующую заместительную терапию

Эффективность низких («почечных») доз допамина не доказана (в то же время он может быть полезен при низком сердечном выбросе и артериальной гипотензии)

■ Маннитол

Маннит (Mannit)

Многие производители 15 % р-р для инфузии: флакон 200 и 400 мл

Маннитол (Mannitol)

Многие производители 20 % р-р для инфузии: флакон 500 мл

Осмофундин (Osmofundin)

B. Braun 10 и 20 % р-р для инфузии: флакон 500 мл

Шестиатомный спирт с молекулярным весом 182.

Показания

- Отек мозга и повышение внутричерепного давления.
- Острая почечная недостаточность (профилактика и лечение при сохранении фильтрационной функции).
- Посттрансфузионные осложнения и экзогенные отравления (для проведения форсированного диуреза).

Противопоказания

Анурия, тяжелая дегидратация, внутричерепное кровотечение, отек легких и явления застоя в малом

круге кровообращения, гиперчувствительность.

Осторожно применяют при застойной сердечной недостаточности и гиперкалиемии.

Назначают во время беременности и в период лактации, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Побочные действия

Со стороны обмена веществ: нарушение водно-электролитного равновесия (повышение объема циркулирующей крови, гипонатриемия и гипохлоремия разведения, гиперкалиемия, метаболический ацидоз) и его проявления (мышечная слабость, сухость во рту, жажда, расстройства сознания, судороги).

Другие: перегрузка объемом, тахикардия, боли за грудиной, тромбофлебит, кожная сыпь. Описано развитие острой почечной недостаточности при применении маннитола.

Предупреждение

При лечении отека мозга возможно развитие синдрома «рикошета»: усиление отека мозга спустя несколько часов после введения маннитола. Синдром «рикошета» чаще развивается после применения высоких доз или продолжительном лечении. Может быть необходимо повторное введение маннитола через 4 ч.

Контроль

Артериальное давление, диурез, концентрация электролитов в сыворотке крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно капельно или струйно, профилактическая доза составляет 500 мг/кг, лечебная — 1–1,5 г/кг. Период полувыведения составляет 100 мин, при почечной недостаточности он может увеличиться до 36 ч. Повторно вводят маннитол при уровне осмолярности крови менее 320 мосм/кг. Суточная доза не должна превышать 180 г.

Пациентам с олигурией предварительно вводят тест-дозу 200 мг/кг в течение 2–3 мин. Если при этом не будет отмечено усиление диуреза, от дальнейшего введения маннитола следует воздержаться.

■ Маннитол + сорбитол

Сормантол (Sormantol)

Белмедпрепараты Р-р для инфузии: флакон 500 мл: 7,5 % маннитола, 7,5 % сорбитола и 0,85 % натрия хлорида

Показания / Противопоказания / Побочные действия / Дозировка и применение

См. *Маннитол*.

Акваретики

Увеличивают выделение воды в значительно большей степени, чем электролитов. Их эффект обусловлен, в основном, препятствием действию антидиуретического гормона (АДГ) в собирательных трубках.

■ Демеклоциклин

Ледермицин (Ledermysin)

Goldshield Капсулы 150 мг

Тетрациклиновый антибиотик, напрямую блокирует действие АДГ в собирательных трубках.

Показания

Задержка воды и гипонатриемия при синдроме гиперсекреции АДГ, циррозе печени, застойной сердечной недостаточности.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 12 лет.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, фотосенсибилизация, лихорадка, эозинофилия, изменение ногтей, развитие нефрогенного несахарного диабета, нефротоксичность (со снижением скорости клубочковой фильтрации и азотемией), гепатотоксичность.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 900–1200 г/сутки на несколько приемов, поддерживающая — 600–900 мг/сутки.

Комбинированные диуретики

Чаще всего применяют комбинацию салуретика и калийсберегающего диуретика, который предотвращает развитие гипокалиемии и гипомагниемии. Имеются также комбинированные препараты, включающие петлевой и калийсберегающий диуретики.

Комбинированные диуретики представлены в таблице 25–3.

Таблица 25–3. Комбинированные диуретики

| Комбинация диуретиков | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|--|--|--|--|
| Тиазидный + калийсберегающий диуретик | | | |
| Гидрохлортиазид + триамтерен | Апо-триазид (Apo-triazid) <i>Apotex</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 25 мг Триамтерен, 50 мг | По 1 таблетке 1–2 раза в день |
| | Веро-триамтезид (Vero-triamtezide) <i>Верофарм</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 12,5 мг Триамтерен, 25 мг | |
| | Триам-Ко (Triam-Co) <i>Norton</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 25 мг Триамтерен, 50 мг | |
| | Триампур композитум (Triampur compositum) <i>Pliva</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 12,5 мг Триамтерен, 25 мг | |
| | Триамтел (Triamtel) <i>Щелковский витаминный завод</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 25 мг Триамтерен, 50 мг | |
| Гидрохлортиазид + амилорид | Модуретик (Moduretic) <i>Merck</i> | Таблетки: Гидрохлортиазид, 50 мг Амилорид, 5 мг | При отежном синдроме: 1–4 таблетки 1 раз в день, поддерживающая доза по 1–2 таблетки через 1–2–3 дня. При артериальной гипертензии: ½–1 таблетки 1 раз в день, поддерживающая доза ½ таблетки ежедневно или через день. |
| Петлевой + калийсберегающий диуретик | | | |
| Фуросемид + спиронолактон | Лазилактон (Lasilactone) <i>Hoechst</i> | Капсулы: Фуросемид, 20 мг Спиронолактон, 50 и 150 мг | По 1-4 капсулы в сутки |
| Фуросемид + триамтерен | Фрузене (Frusene) <i>Orion</i> | Таблетки: Фуросемид, 40 мг Триамтерен, 50 мг | По ½-2 таблетки 1 раз в день утром |

Показания

Артериальная гипертензия, отечный синдром.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции почек и печени, водно-электролитные расстройства, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Осторожно назначают пациентам с сахарным диабетом и подагрой.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Чаще всего при длительном применении нарушается водно-электролитный баланс: развивается гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия. Кроме того, при длительном приеме возможно развитие гиперурикемии, повышение уровня глюкозы в крови, нарушение липидного обмена.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: чрезмерное снижение АД, тахикардия.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота.

Другие: головная боль и нервозность, лейкопения и тромбоцитопения, аллергические реакции.

Триамтерен — фолиевоедефицитная анемия, при длительном приеме — нефролитиаз.

Глава 26

Кардиотонические средства

При острой сердечной недостаточности и декомпенсации хронической сердечной недостаточности при отсутствии артериальной гипотензии в инотропной терапии нет необходимости. В этом случае используют вазодилататоры (например, **нитраты** внутривенно), которые способствуют повышению сердечного индекса.

При органной дисфункции вследствие снижения сердечного выброса коротким курсом применяют **добутамин** и/или **ингибиторы фосфодиэстеразы**.

При нестабильной гемодинамике препарат выбора — **допамин** (можно сочетать его с **добутином**); при упорной артериальной гипотензии можно использовать **норадреналин**. Кардиотоническим свойством обладает также **адреналин**. Кардиотонические дозы адреномиметиков смотри таблицу 26–1, описание препаратов — главу 27 (стр. 227).

Применение **сердечных гликозидов** в настоящее время ограничено. Они остаются препаратами выбора при сердечной недостаточности у детей, а также при сочетании хронической сердечной недостаточности и мерцательной аритмии и при синусовом ритме и расширении полостей сердца при отсутствии обструкции сердечному выбросу. При тяжелой хронической сердечной недостаточности их включают в состав комбинированной терапии (наряду с ингибиторами АПФ, β-блокаторами, антагонистами альдостерона и диуретиками).

Новый препарат из группы сенситизаторов кальция, применяемый при острой левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда, — **левосимендан**.

Классификация кардиотонических (инотропных) средств представлена в таблице 26–2.

Таблица 26–1. Кардиотонические дозы адреномиметиков

| | |
|-----------|----------------------|
| Допамин | 3–10 мкг/кг/мин |
| Добутамин | 5–10 мкг/кг/мин |
| Адреналин | 0,025–0,1 мкг/кг/мин |

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды являются натуральными, полусинтетическими и синтетическими соединениями, обладающими характерной кардиотонической активностью. Механизм действия сердечных гликозидов заключается в высокоспецифичном торможении Na⁺-K⁺-АТФазы в миокарде, увеличении внутриклеточного содержания натрия, возрастании обмена между

Таблица 26-2. Классификация инотропных средств (А.М. Feldman, 2006)

| | Класс I | Класс II | Класс III | Класс IV |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| Механизм действия | Повышение внутриклеточного содержания цАМФ | Подавление K^+ - Na^+ -АТФазы | Влияние на внутриклеточное содержание кальция | Комбинированный механизм |
| Лекарственные средства | Повышающие образование цАМФ (β -адреномиметики) <ul style="list-style-type: none"> • адреналин • норадреналин • добутамин • допамин • допексамин • ибопамин Подавляющие деградацию цАМФ (ингибиторы ФДЭ III) <ul style="list-style-type: none"> • амринон • милринон • эноксимон | Сердечные гликозиды <ul style="list-style-type: none"> • дигоксин | Повышающие внутриклеточное высвобождение кальция <ul style="list-style-type: none"> • флосехинан Повышающие чувствительность к кальцию <ul style="list-style-type: none"> • левосимендан | Ингибитор ФДЭ III / сенситизатор кальция <ul style="list-style-type: none"> • пимобендан Ингибитор ФДЭ III / влияющие на ток калия <ul style="list-style-type: none"> • веснаринон |

натрием и кальцием и повышении внутриклеточной концентрации кальция, что усиливает силу сердечных сокращений.

Под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов наблюдается укорочение и усиление систолы, удлинение диастолы, замедляется сердечная проводимость; в результате снижается частота сердечных сокращений, улучшается приток крови к желудочкам и увеличивается ударный объем. Замедление ритма сердца в значительной степени обусловлено повышением тонуса блуждающего нерва, оно не наблюдается после атропинизации и на денервированном сердце (например, после пересадки). Особенно ярко все эти эффекты проявляются в условиях сердечной недостаточности.

Сердечные гликозиды обладают также умеренной диуретической активностью.

К действию сердечных гликозидов обычно не развивается толерантность. Они оказывают четкий терапевтический эффект при выраженном нарушении функции левого желудочка, в основном при систолической сердечной недостаточности, однако в начальной стадии сердечной недостаточности, при диастолической сердечной недостаточности и легочном сердце они не столь эффективны. К недостаткам относят также небольшую терапевтическую широту (малую разницу между терапевтической и токсической дозами).

Внимание! Сердечные гликозиды способны кумулировать.

Показания

- Хроническая сердечная недостаточность (при отсутствии выраженной обструкции выходного отдела сердца), обычно в сочетании с **диуретиком**, **ингибитором АПФ** и **β -блокатором**. Сердечные гликозиды считают препаратами выбора при хронической сердечной недостаточности в сочета-

нии с мерцательной аритмией, а также при сердечной недостаточности у детей.

- Нарушение сердечного ритма: пароксизмальная АВ-узловая реципрокная тахикардия, мерцание / трепетание предсердий (влияние **дигоксина** на сердечный ритм и проводимость сильнее, чем других гликозидов, что делает его препаратом выбора при мерцательной тахиаритмии), при необходимости, с добавлением **β -блокатора** или **верапамила** или **дилтиазема** (см. стр. 244).

В настоящее время при острой сердечной недостаточности предпочтение отдают адреномиметикам — **добутамину** и **допамину** (см. стр. 228).

Противопоказания

Гликозидная интоксикация.

Необходимо соблюдать осторожность при острой коронарной недостаточности (повышают потребность миокарда в кислороде, поэтому избегают применения в остром периоде инфаркта миокарда), активном миокардите, тампонаде сердца, выраженной брадикардии, АВ блокаде и желудочковой тахикардии. У пациентов с часто возникающими приступами суправентрикулярной тахиаритмии при синдроме *WPW* могут спровоцировать развитие фибрилляции желудочков.

Дигоксин — не назначают в I триместре беременности, в дальнейшем необходима оценка ожидаемой пользы для матери и возможного риска для плода; при необходимости применения в период лактации наблюдают за частотой сердечных сокращений у ребенка. Возможно использование у детей.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: желудочковая экстрасистолия, АВ блокада.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение сна, дезориентация, депрессия.

Другие: нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения, скотомы, при длительном применении — гинекомастия, тромбоцитопения.

Токсичность

Передозировка проявляется тошнотой, рвотой, АВ блокадой, сердечной аритмией. Вероятность появления гликозидной интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомagneмией, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, легочном сердце, миокардите и у пожилых пациентов.

Лечение гликозидной интоксикации проводят препаратами калия (2–4 г/сутки, см. стр. 190), унитиолом (вводят в дозе 0,05 г/кг 3–4 раза в день в течение 2 суток, затем 1–2 раза в день до прекращения кардиотоксического эффекта; см. стр. 940). При брадиаритмии применяют атропин и временную кардиостимуляцию (см. стр. 260), при желудочковой тахикардии — лидокаин (стр. 250) или фенитоин (в настоящее время используют редко).

Для экстренной помощи при передозировке дигоксина применяют дигибинд (фрагменты дигоксин-специфичных антител; см. таблицу 26–3).

Таблица 26–3. Расчет дозы дигибинда (фрагментов дигоксин-специфичных антител) при тяжелом отравлении дигоксином (Sprigings D. C., Chambers J. B., 2001)

| | |
|--|--|
| Острое отравление неизвестной дозой | 20 флаконов (800 мг) |
| Острое отравление известной дозой | Нагрузочная доза дигоксина (мг) = принятая доза (мг) × 0,8 (биодоступность) Необходимое количество флаконов дигибинда = нагрузочная доза дигоксина (мг) × 0,6 |
| Передозировка дигоксина при длительном приеме и неизвестной концентрации дигоксина в крови | 6 флаконов |
| Передозировка дигоксина при длительном приеме и известной концентрации дигоксина в крови | Необходимое количество флаконов дигибинда = концентрация дигоксина в крови (нг/мл) × масса тела (кг) |

Контроль

ЭКГ, концентрация электролитов в сыворотке крови (калий, натрий, магний, кальций). Концентрация сердечного гликозида в крови (обычно для дигоксина рекомендуемая концентрация составляет 0,8–2 нг/мл, однако современные исследователи считают, что она не должна превышать 1 нг/мл).

Взаимодействие с другими препаратами

Адреномиметики увеличивают риск развития сердечной аритмии, антиаритмические и антихолинэстеразные средства — брадикардии.

Глюкокортикоиды, салуретики и препараты кальция способствуют проявлению гликозидной интоксикации.

Препараты, повышающие или снижающие концентрацию сердечных гликозидов в крови, представлены в таблице 26–4. Влияние ингибиторов АПФ на концентрацию гликозидов противоречиво.

Спиринолактон может повысить концентрацию дигоксина в крови, при этом снижает инотропное действие и может помешать правильному определению его в крови радиоиммунным методом.

Дозировка и применение

Учитывая невысокую терапевтическую широту гликозидов, требуется тщательный подбор дозы.

В лечении сердечными гликозидами ранее различали фазу «насыщения», в которой достигали компенсации сердечной деятельности, и поддерживающую фазу, в которую применяли меньшие дозы. Для получения быстрого эффекта использовали схему так называемой «быстрой дигитализации» с созданием «насыщающей» концентрации препарата в крови в течение 24–36 ч, при этом существовал большой риск токсических проявлений и передозировки. Для быстрой дигитализации при острой сердечной недостаточности применяли препараты с сильным, но непродолжительным действием (коргликон, строфантин). Большей способностью к кумуляции обладают дигоксин и ланатозид (целанид).

В настоящее время такие методики в лечении хронической сердечной недостаточности уже не используют в связи с высоким риском осложнений.

Короткодействующие сердечные гликозиды для внутривенного применения применяют только при тяжелом обострении хронической сердечной недостаточности на фоне тахисистолической формы мерцательной аритмии.

■ Коргликон

Коргликон (Corglycon)

Многие производители 0,06 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Гликозид ландыша (*Convallaria*), оказывает мощное и непродолжительное действие.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым по 0,5–1 мл (до 2 мл), детям 2–5 лет — по 0,2–0,5 мл, 6–12 лет — по 0,5–0,75 мл. Кратность применения — до 2 раз в сутки (интервал между введениями должен составлять 8–10 ч).

Таблица 26–4. Препараты, изменяющие концентрацию сердечных гликозидов в крови¹

| Препараты, повышающие концентрацию сердечных гликозидов в крови | Препараты, снижающие концентрацию сердечных гликозидов в крови |
|---|--|
| Противогрибковые средства группы азолов | Акарбоза |
| Амиодарон (эффект развивается через несколько дней и сохраняется в течение нескольких недель после отмены амиодарона) | Амилорид |
| Некоторые антибиотики (у 10 % пациентов прием аминогликозидов, тетрациклинов и макролидов вызывает повышение концентрации дигоксина за счет подавления микрофлоры, которая вырабатывает дигоксин-связывающий белок; указанное взаимодействие может развиться спустя несколько недель после проведения антибиотикотерапии) | Барбитураты (описано для дигитоксина) |
| Верапамил | Гормоны щитовидной железы |
| Бензодиазепины | Метоклопрамид (указанное взаимодействие не относится к препаратам дигоксина быстрого действия — эликсиру, капсулам, быстро растворимым таблеткам) |
| Бепридил (кроме того, отмечен синергизм в отношении урежения пульса) | Пероральные аминогликозиды (канамицин, неомидин, паромомицин) |
| Гидроксихинолин | ПАСК |
| Дилтиазем | Многие противоопухолевые средства (блеомицин, винкристин, доксорубицин, метотрексат, пармустин, прокарбазин, циклофосфамид, цитарабин) |
| Индометацин (особенно у недоношенных новорожденных; у взрослых данные противоречивы) | Пенициллинамин |
| Карведилол (отмечен синергизм в отношении урежения пульса, но серьезные побочные действия не описаны) | Рифампицин |
| Нефазодон | Сальбутамол |
| Нифедипин (данные противоречивы) | Соли алюминия (снижают всасывание; необходим больший интервал между приемами) |
| Омепразол | Соли магния |
| Пропафенон | Сукральфат |
| Тиоамины (противотиреоидные средства) — пациенты при гипертиреозе проявляют устойчивость к эффектам гликозидов, но при переходе в эутиреоидное состояние становятся чувствительными к ним | Сульфасалазин |
| Толбутамид | Фенилбутазон (описано для дигитоксина) |
| Флекаинид | Фенитоин |
| Хинидин (дозу дигоксина следует снизить наполовину) | Холестирамин и колестипол (интервал более 2 ч) |
| Хинин | |
| Циклоспорин (после пересадки сердца дозу дигоксина рекомендуют пересмотреть) | |
| Эсмолол | |

¹Учитывая, что самым распространенным гликозидом является дигоксин, большинство взаимодействий описано для него.

■ Строфантин К

Строфантин К (Strophantin K)

Многие производители 0,025 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Смесь гликозидов из семян строфанта Комбе.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым по 1 мл, реже — по 2 мл до 2 раз в сутки. Кардиотонический эффект развивается через 2–10 мин, максимальное действие — через 15–30 мин. Практически не кумулирует.

При невозможности внутривенного введения можно ввести препарат внутримышечно, предварительно растворив его в растворе новокаина (для уменьшения болезненности).

■ Убаин (строфантин Г)

Строфантин Г (Strophantin G)

Schering 0,025 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Смесь гликозидов из семян строфанта гладкого.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят медленно внутривенно по 250 мкг (1 ампула), затем налаживают инфузию со скоростью 100 мкг/ч до достижения общей дозы 1 мг/24 ч. Действие начинается через 3–10 мин после инъекции, достигает максимума в течение 0,5–2 ч и сохраняется в течение 1–3 суток.

Таблица 26–5. Схема быстрой дигитализации у новорожденных

| | Доза насыщения, мкг/кг | | | | | | Поддерживающая доза ¹ |
|------------------------------------|------------------------|-----------|------------|----------------|-----------|------------|----------------------------------|
| | Внутривенно | | | Внутрь | | | |
| | Начальная доза | Через 6 ч | Через 12 ч | Начальная доза | Через 6 ч | Через 12 ч | |
| Недоношенные с массой менее 1500 г | 10,00 | 5,00 | 5,00 | 12,50 | 6,25 | 6,25 | по 2,5 мкг/кг 2 раза в день |
| Недоношенные с массой 1500–2500 г | 15,00 | 7,50 | 7,50 | 15,00 | 7,50 | 7,50 | по 3 мкг/кг 2 раза в день |
| Доношенные | 17,50 | 8,75 | 8,75 | 22,50 | 11,25 | 11,25 | по 5 мкг/кг 2 раза в день |

¹Учитывая, что индометацин замедляет выведение дигоксина, при его использовании (например, с целью закрытия открытого артериального протока) поддерживающую дозу снижают в 2 раза.

■ Дигоксин

Дигоксин (Digoxin)

Многие производители Таблетки 0,0625 и 0,25 мг
0,025 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл

Гликозид из листьев наперстянки шерстистой. Для лечения хронической сердечной недостаточности применяют в малых дозах. В этих дозах он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и выраженное влияние на механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Кардиотонический эффект развивается через 1–2 ч, достигает максимума через 8 ч и при ненарушенной функции почек и печени продолжается в течение 2–7 суток.

При хронической сердечной недостаточности назначают обычно в дозе 0,25 мг 1 раз в сутки; при массе тела выше 85 кг дозу увеличивают до 0,375 мг/сутки, при массе тела менее 55 кг — уменьшают до 0,125 мг/сутки.

У пациентов с почечной недостаточностью дозу снижают в зависимости от клиренса креатинина:

- ✓ более 50 мл/мин — назначают 0,25 мг 1 раз в день
- ✓ 25–50 мл/мин — 0,125/0,25 мг через день
- ✓ 10–25 мл/мин — 0,0625–0,125 мг/сутки
- ✓ менее 10 мл/мин — препарат отменяют.

Детям младше 14 лет назначают 0,025–0,075 мг/кг/сутки. Схему быстрой дигитализации у детей см. таблицы 26–5, 26–6.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (в течение 5 мин). Кардиотонический эффект развивается через 5–30 мин и достигает максимума в течение 1–4 ч. Схемы быстрой дигитализации при хронической сердечной недостаточности у взрослых в настоящее время не используют. Поддерживающая доза составляет 0,125–0,25 мг 1 раз в сутки.

Схемы быстрой дигитализации у новорожденных и более старших детей представлены в таблицах 26–5 и 26–6.

Применение дигоксина для лечения сердечных аритмий смотри стр. 244.

Таблица 26–6. Схема быстрой дигитализации у детей старше 1 месяца

| Возраст | Доза насыщения, мкг/кг | | Поддерживающая доза |
|---------------|------------------------|-------------|---------------------|
| | Внутрь | | |
| | Внутрь | Внутривенно | |
| 1–24 месяца | 35–60 | 30–50 | 25–35 % |
| 2–5 лет | 30–40 | 25–35 | нагрузочной дозы |
| 5–10 лет | 20–35 | 15–30 | |
| старше 10 лет | 10–15 | 8–12 | |

■ Ланатозид С

Целанид (Celanidum)

Многие производители Таблетки 0,25 мг
0,05 % р-р внутрь: флакон 10 мл
0,02 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Гликозид из листьев наперстянки шерстистой. В настоящее время применяют редко.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

В период насыщения назначают по 0,25–0,5 мг 3–4 раза в день, для поддерживающей терапии (через 3–5 суток) — по 0,25–0,5 мг/сутки на 1–2 приема.

Парентерально ▶

Вводят для быстрого получения эффекта внутривенно или внутримышечно по 0,2–0,4 мг 1–2 раза в день; эффект развивается через 10 мин и достигает максимума через 2 ч. По достижении эффекта (через 2–3 суток) переходят на поддерживающие дозы парентерально по 0,4 мг/сутки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Положительный инотропный эффект ингибиторов фосфодиэстеразы обусловлен подавлением активности

изофермента III фосфодиэстеразы, что ведет к накоплению в миокардиоцитах циклического АМФ, активации протеинкиназы, при этом увеличивается поступление в клетки ионов кальция и активируется функция сократительных белков. Не исключено, что их действие связано также с блокадой аденозиновых (A_1) рецепторов и уменьшением отрицательного инотропного эффекта эндогенного аденозина.

При применении ингибиторов фосфодиэстеразы отмечено положительное влияние на состояние гемодинамики, однако повышения выживаемости пациентов не наблюдалось. Напротив, при долгосрочном применении повышается риск смерти больных хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы считают препаратами резерва.

Показания

Обострение застойной сердечной недостаточности (в т. ч. в кардиохирургии) — применяют внутривенно в течение короткого промежутка времени (до 5 суток) под тщательным врачебным контролем.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, стеноз сердечных клапанов и другие состояния, когда противопоказано увеличение сердечного выброса.
- Острая гиповолемия, артериальная гипотензия.
- Суправентрикулярная и желудочковая сердечная аритмия.

Опыт применения в остром периоде инфаркта миокарда недостаточен.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена (применяют только в случае оправданного риска).

Предупреждение

У пациентов с трепетанием / мерцанием предсердий введение милринона может вызвать развитие тахикардии за счет умеренного повышения АВ-проводимости, поэтому целесообразно предварительно ввести **дигоксин** (см. стр. 223).

Побочные действия

Тромбоцитопения, лихорадка, чувство жжения в месте инъекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, артериальная гипотензия.

Милринон — возможно развитие бронхоспазма (редко), головной боли.

Эноксимон — тошнота, рвота, головная боль, диарея.

Контроль

Водно-электролитный баланс, АД, частота сердечных сокращений, центральное венозное давление.

Взаимодействие с другими препаратами

Внимание! Введение фуросемида во внутривенную магистраль с милриноном может вызвать преципитацию препаратов.

Возможна комбинация с **добутамином** (но не **допамином!**).

■ Милринон

Милринон (Milrinone)

Многие производители Р-р для инъекций 1 мг/мл: ампула 10 мл

Примакор (Primacor)

Sanofi-Synthelabo Р-р для инъекций 1 мг/мл: флакон 10, 20 и 50 мл
Р-р для инъекций 0,2 мг/мл пакеты 100 и 200 мл

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят нагрузочную дозу 50 мкг/кг в течение 10 мин. Поддерживающая доза составляет 0,375–0,5–0,75 мкг/кг/мин (суточная доза при этом составит 0,59 мкг/кг, 0,77 мкг/кг и 1,13 мкг/кг соответственно), максимальная суточная — 1,13 мкг/кг. Длительность введения составляет 48–72 ч (максимум 5 суток).

При наличии почечной недостаточности может потребоваться снижение дозы.

■ Эноксимон

Перфан (Perfan)

INCA-Pharm Р-р для инъекций 5 мг/мл ампула 20 мл

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят внутривенно струйно медленно (со скоростью менее 12,5 мг/мин) в начальной дозе 0,5–1 мг/кг, затем вводят по 0,5 мг/кг каждые 30 мин до достижения эффекта или максимальной дозы 3 мг/кг. С целью поддержания клинического эффекта вводят в дозе до 3 мг/кг при необходимости каждые 3–6 ч.

Можно ввести препарат капельно в дозе 90 мкг/кг в течение 10–30 мин, затем скорость введения составляет 5–20 мкг/кг/мин.

Не следует превышать суточную дозу 24 мг/кг.

Другие кардиотонические средства

■ Левосимендан

Симдакс (Simdax)

Orion Концентрация для инфузии 2,5 мг/мл: флакон 5 и 10 мл

Негликозидное кардиотоническое лекарственное средство с вазодилатирующими свойствами. Действует за счет увеличения сродства сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию (так называемый сенситизатор кальция) и открытия АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки (таким образом, расширяет вены и артерии, в т. ч. коронарные).

Показания

Острая левожелудочковая недостаточность на фоне острого инфаркта миокарда (применяют однократно при неэффективности общепринятой терапии). Рекомендован Европейским обществом кардиологов для лечения обострения хронической сердечной недостаточности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, механическое препятствие наполнению и/или выбросу крови из желудочков, выраженное нарушение функции печени и почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), артериальная гипотензия, тахикардия, фибрилляция желудочков, гипокалиемия.

Осторожно применяют при острой сердечной недостаточности некардиогенного характера, декомпенсированной сердечной недостаточности после хирургических операций, у пациентов в ожидании трансплантации, а также при нарушении функции почек и печени, анемии, фибрилляции предсердий, во время беременности.

Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Головная боль, выраженная артериальная гипотензия, тахикардия, трепетание / мерцание предсердий, экстрасистолия, желудочковая тахикардия. Чаще всего побочные действия возникали в процессе введения препарата, в абсолютном большинстве — в течение 3 суток от начала инфузии.

Передозировка препарата проявляется артериальной гипотензией, тахикардией, реже — удлинением интервала QT.

Контроль

ЭКГ, АД, пульс, диурез, концентрация калия в крови. Рекомендуют проводить инвазивный мониторинг гемодинамики во время инфузии препарата и продолжать неинвазивный мониторинг в течение еще 3 суток после ее окончания (или до стабилизации гемодинамики).

При нарушении функции почек и печени мониторинг рекомендуют продолжать в течение 5 суток.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении *нитратов*, *дигоксина* и β -*блокаторов* фармакологических взаимодействий не выявлено.

Одновременное использование с препаратами, удлиняющими интервал QT, возможно только под контролем ЭКГ.

Дозировка и применение

Внутривенно ►

Вводят в центральную или периферическую вену в разведении 5 % раствором глюкозы до концентрации 0,05 мг/мл или 0,025 мг/мл (для получения нужной концентрации разводят содержимое флакона 5 мл в 250 или 500 мл).

Внимание! Приготовленный препарат следует защищать от света. Он сохраняет стабильность в течение 24 ч после приготовления.

Начальная дозу 12–24 мкг/кг вводят в течение 10 мин, затем налаживают длительную инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Рекомендованная длительность инфузии — 6 ч. Улучшение показателей гемодинамики наступает через 5–10 мин (снижение давления заклинивания в легочной артерии, увеличение сердечного выброса и ударного объема), клиническое состояние пациента следует оценить через 30–60 мин. При развитии тахикардии или артериальной гипотензии скорость инфузии снижают до 0,05 мкг/кг/мин или инфузию прекращают, при хорошей переносимости при необходимости скорость введения можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин.

Дозировку левосимендана в зависимости от массы тела пациента см. таблицу 26–7 на стр. 226. У пожилых снижать дозу нет необходимости.

■ Незиритид

Натрекор (Natrecor)

Scios Порошок лиоф. для инъекций флакон 1,5 мг

Человеческий натрийуретический пептид типа В, созданный по рекомбинантной технологии. Связывается с гуанилатциклазными рецепторами гладкой мускулатуры, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток и дозозависимому снижению давления заклинивания легочных капилляров и системного артериального давления.

Показания

Острая декомпенсация хронической застойной сердечной недостаточности с одышкой в покое и при минимальной физической нагрузке.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.).

Не применяют для первичной терапии кардиогенного шока, а также при наличии противопоказаний к применению вазодилататоров (выраженный стеноз клапанов, рестриктивная или обструктивная кардиомиопатия, констриктивный перикардит, там-

понада перикарда, подозрение на низкое давление (наполнение левого желудочка).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, брадикардия, тошнота, рвота, беспокойство, головокружение, бессонница.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 2 мкг/кг, после чего налаживают инфузию со скоростью 0,01 мкг/кг/мин.

Опыт применения в течение более 48 ч ограничен.

Таблица 26–7. Скорость введения начальной и поддерживающей доз левосимендана

| Масса тела больного, кг | Скорость введения нагрузочной дозы (вводят в течение 10 мин), мл/ч | | Скорость введения при длительной непрерывной инфузии, мл/ч | | |
|---------------------------------|--|-----------|---|----------------|----------------|
| | 12 мкг/кг | 24 мкг/кг | 0,05 мкг/кг/мин | 0,1 мкг/кг/мин | 0,2 мкг/кг/мин |
| Концентрация 0,025 мг/мл | | | | | |
| 40 | 115 | 230 | 5 | 10 | 19 |
| 50 | 144 | 288 | 6 | 12 | 24 |
| 60 | 173 | 346 | 7 | 14 | 29 |
| 70 | 202 | 403 | 8 | 17 | 34 |
| 80 | 230 | 461 | 10 | 19 | 38 |
| 90 | 259 | 518 | 11 | 22 | 43 |
| 100 | 288 | 576 | 12 | 24 | 48 |
| 110 | 317 | 634 | 13 | 26 | 53 |
| 120 | 346 | 691 | 14 | 29 | 58 |
| Концентрация 0,05 мг/мл | | | | | |
| 40 | 58 | 115 | 2 | 5 | 10 |
| 50 | 72 | 144 | 3 | 6 | 12 |
| 60 | 86 | 173 | 4 | 7 | 14 |
| 70 | 101 | 202 | 4 | 8 | 17 |
| 80 | 115 | 230 | 5 | 10 | 19 |
| 90 | 130 | 259 | 5 | 11 | 22 |
| 100 | 144 | 288 | 6 | 12 | 24 |
| 110 | 158 | 317 | 7 | 13 | 26 |
| 120 | 173 | 346 | 7 | 14 | 29 |

Глава 27

Адреномиметические средства

Адреномиметические средства разделяют на натуральные катехоламины (**адреналин, норадреналин и дофамин**) и синтетические средства (**добутамин и фенилэфрин**).

Адреналин является гормоном мозгового слоя надпочечников и, кроме того, участвует в передаче нервных импульсов. Главным нейромедиатором адренергической системы служит норадреналин; самостоятельную нейромедиаторную роль играет дофамин.

Эфедрин оказывает опосредованное действие, усиливая выделение норадреналина из адренергических окончаний и тормозя его обратный захват.

Мидодрин можно принимать внутрь (назначают при ортостатической гипотензии).

Адреномиметические средства вызывают вазоконстрикцию за счет α -адренергической стимуляции и усиление сердечного выброса, повышение частоты сердечных сокращений и сердечной проводимости

за счет стимуляции β_1 -адренорецепторов; сродство к β_2 -адренорецепторам обуславливает бронхо- и вазодилатацию. Благодаря плохой проницаемости для них гематоэнцефалического барьера они мало влияют на ЦНС.

Эффекты вазопрессоров, применяемых при шоке, представлены в таблице 27–1.

Взаимодействие с другими препаратами

Галогенированные ингаляционные анестетики повышают чувствительность миокарда к катехоламинам, что может привести к жизнеопасным сердечным аритмиям.

Трициклические антидепрессанты усиливают гипертензивный ответ **изопреналина, добутамина, адреналина, норадреналина**, снижают — **допамина, эфедрина**, эффект **фенилэфрина** (мезатона) может как усилиться, так и уменьшиться.

Ингибиторы MAO многократно усиливают действие **допамина, норадреналина, эфедрина и фенилэфрина** (мезатона), поэтому их одновременно применения следует избегать.

Применение адреномиметиков в акушерстве на фоне использования *окситоцина* может вызывать тяжелую гипертензию.

Таблица 27–1. Эффекты вазопрессоров, применяемых при шоке (*Drug: Facts and Comparisons, 1999*)

| | Точка приложения действия | | | | Влияние на гемодинамику | | | |
|-----------------------------|--|--|--|---|-----------------------------------|------------------|---|----------------------------------|
| | Сердце | | Сосуды | | Перфузия почек | Сердечный выброс | Общее периферическое сосудистое сопротивление | Артериальное давление |
| | Сократимость (β_1 -адренорецепторы) | Проводимость (β_1 -адренорецепторы) | Вазоконстрикция (α -адренорецепторы) | Вазодилатация (β_2 -адренорецепторы) | | | | |
| Изопреналин (изадрин) | +++ | +++ | 0 | +++ | ↑ ¹ или ↓ ² | ↑ | ↓ | ↑ ³ ↓ ⁴ |
| Добутамин | +++ | От 0 до + ⁴ | От 0 до + ⁴ | + | 0 | ↑ | ↓ | ↑ |
| Дофамин | +++ | От + до +++ ⁵ | От + до +++ ⁵ | От 0 до + ⁶ | ↑ ⁵ | ↑ | ↓ ⁵ или ↑ | 0 или ↑ |
| Адреналин (эпинефрин) | +++ | +++ | +++ ⁵ | +++ ⁵ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ ² ↓ ⁴ |
| Норадреналин (норэпинефрин) | ++ | ++ ⁷ | +++ | 0 | ↓ | 0 или ↓ | ↑ | ↑ |
| Эфедрин | ++ | ++ | + | От 0 до + | ↓ | ↑ | ↑ или ↓ | ↑ |
| Фенилэфрин (мезатон) | 0 | 0 ⁷ | +++ | 0 | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |

¹При кардиогенном и септическом шоке.

²У обычных пациентов.

³Систолическое давление.

⁴Диастолическое давление.

⁵Дозозависимый эффект.

⁶Вызывает расширение почечных и мезентериальных сосудов в дозе менее 10 мкг/кг/мин.

⁷Возможно рефлекторное урежение частоты сердечных сокращений.

От 0 до +++ — сродство к рецепторам.

↑ — повышение.

↓ — снижение.

Бретилий и *гуанетидин* потенцируют действие **изопrenalина**, **добуtамина**, **адrenalина**, **норадреналина** и могут спровоцировать развитие сердечных аритмий или артериальной гипертензии.

■ Добутамин

Добутамин (Dobutamine)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций флакон 250 мг |
| | Концентрат для инъекций 250 мг/ флакон 20 и 50 мл |

Добутрекс (Dobutrex)

| | |
|--------------|--|
| <i>Lilly</i> | Концентрат для инъекций 250 мг/ флакон 20 мл |
|--------------|--|

Синтетический β_1 -адреномиметик, близок по строению к дофамину. Оказывает положительное инотропное действие на миокард, повышает частоту сердечных сокращений, увеличивает ударный и минутный объем сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения, при этом системное АД существенно не меняется.

У детей повышение ударного объема сопровождается менее выраженным снижением периферического сосудистого сопротивления, при этом отмечается повышение АД и частоты сердечных сокращений.

Показания

Острая и хроническая сердечная недостаточность. Является инотропным средством, но не вазопрессором (по действию напоминает комбинацию допамина с нитропруссидом).

Противопоказания

- Препятствие наполнению желудочков или выбросу (в т. ч. тампонада сердца, констриктивный перикардит, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, стеноз устья аорты).
- Гиповолемия.
- Одновременный прием *ингибиторов MAO*.
- Гиперчувствительность.

Беременным назначают только в случае крайней необходимости. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, повышение АД (особенно систолического), приступ стенокардии, одышка, головная боль, тошнота, *редко* — выраженная артериальная гипертония.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! Возможно введение в периферическую вену. Добутамин не вводят болюсно.

Для повышения сердечного выброса применяют обычно медленную инфузию со скоростью 2,5–15 мкг/кг/мин (в дозе менее 10 мкг/кг/мин незначительно влияет на частоту сердечных сокращений); очень редко может потребоваться введение в максимальной дозе до 40 мкг/кг/мин. Продолжительность действия ограничена временем инфузии; в то же время кратковременное введение добуtамина может обеспечить продолжительное улучшение сердечной деятельности (до 4 недель).

При тяжелом кардиогенном шоке может быть целесообразна комбинация **допамина** и добуtамина (в дозе 7,5 мкг/кг/мин каждый), при этом снижается развитие побочных эффектов каждого препарата.

Детям вводят со скоростью 1–15 мкг/кг/мин.

■ Допамин

Допамин (Dopamine)

| | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| <i>Многие производители</i> | 1 и 4 % р-р для инфузии: ампула 5 мл |
|-----------------------------|--------------------------------------|

Допмин (Dopmin)

| | |
|--------------|----------------------------------|
| <i>Orion</i> | 4 % р-р для инфузии: ампула 5 мл |
|--------------|----------------------------------|

Дофамин (Dophamin)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | 0,5 и 4 % р-р для инфузии: ампула 5 мл |
|-----------------------------|--|

Катехоламин, стимулирует дофаминергические рецепторы в почечных и мезентериальных сосудах, вызывая их расширение. Оказывает также положительное инотропное влияние на β_1 -адренергические рецепторы и увеличивает сердечный выброс. В больших дозах суживает почечные и мезентериальные сосуды подобно норадреналину и адреналину.

У пациентов с высоким давлением в легочной артерии допамин может вызвать дальнейшее повышение легочного давления и усугубить гипоксическую артериальную вазоконстрикцию; он способен также вызвать дальнейшее повышение центрального венозного давления и давления в легочных капиллярах. У пациентов без легочной артериальной гипертензии допамин усиливает легочный кровоток.

Показания

- Кардиогенный шок (для увеличения сердечного выброса). В отличие от **добуtамина** не способствует уменьшению размеров инфаркта миокарда.
- Коррекция гемодинамических нарушений при шоке другой этиологии.
- Острая почечная недостаточность (в соответствующей дозе).

Противопоказания

Тиреотоксикоз, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, тахикардии, фибрилляция желудочков, гиперчувствительность.

У пациентов, получавших лечение *ингибиторами MAO*, дозу допамина снижают (до 1/10 дозы).

Во время беременности применяют в случае крайней необходимости.

Побочные действия

Экстрасистолия, тошнота и рвота, тахикардия, приступ стенокардии, сердцебиение, учащение дыхания, головная боль, артериальная гипотензия, вазоконстрикция, *редко* — брадикардия, пилорзекция («гусиная кожа»), расширение комплекса QRS на ЭКГ, гипергликемия (за счет торможения секреции инсулина).

Применение высоких доз в течение длительного времени, а также небольших доз у пациентов с заболеваниями периферических сосудов может вызвать нарушение периферического кровообращения и развитие гангрены.

Внесосудистое введение может привести к некрозу и слущиванию кожи.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! Допамин не вводят болюсно. Желательно вводить его в центральную вену.

Фармакотерапевтические эффекты зависят от применяемой дозы (в то же время существует значительная индивидуальная вариабельность ответа).

- ✓ Почечная доза — в дозе 0,5–2 мкг/кг/мин допамин вызывает улучшение почечного и мезентериального кровотока и усиление диуреза; он может также уменьшить неблагоприятное влияние на спланхничный кровоток α-адреномиметиков.
- ✓ Сердечная доза — в дозе 2–5 мкг/кг/мин допамин вызывает повышение сократимости миокарда; частота сердечных сокращений, периферическое сосудистое сопротивление и АД меняются незначительно; сохраняется благоприятное влияние на почечный кровоток.
- ✓ Вазопрессорная доза — в дозе 5–10 мкг/кг/мин допамин повышает АД, при этом вызывает дальнейшее повышение сердечного выброса и почечного кровотока.
- ✓ При дозе более 10 мкг/кг/мин преобладают эффекты стимуляции α-адренорецепторов с повышением периферического сосудистого сопротивления (почечный и мезентериальный кровотоки могут снизиться).

Обычно начальная доза допамина составляет 2 мкг/кг/мин, в тяжелых ситуациях — 5 мкг/кг/мин. Дальнейшую дозу подбирают индивидуально в зависимости от эффекта. Описано применение допамина в дозе более 50 мкг/кг/мин (при этом необходимо контролировать почасовой диурез). При превышении дозы допамина более 20 мкг/кг/мин дополнительно проводят инфузию **норадреналина** до повышения АД, затем продолжают инфузию одного допамина.

При тяжелом кардиогенном шоке может быть целесообразна комбинация допамина и **добутамина**

(в дозе по 7,5 мкг/кг/мин каждый), при этом снижается риск развития побочных эффектов каждого препарата.

У детей скорость введения составляет 2–20 мкг/кг/мин.

Для приготовления инфузионного раствора разводят 200 мг (5 мл 4 % раствора) в 250 или 500 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида (но не бикарбоната натрия, в котором препарат инактивируется).

Скорость введения допамина при помощи шприцевого дозатора рассчитывают по формуле:

$$N \text{ (требуемая доза, мкг/кг/мин)} \times \text{масса тела (кг)} \times 60 \text{ (мин в 1 ч)} / 1000 = \text{скорость (мл/ч)}$$

Для перерасчета в мл/ч следует разделить полученный результат на 5 (для 0,5 % раствора), на 10 (для 1 % раствора) или на 40 (для 4 % раствора).

Например, при разведении 200 мг (5 мл 4 % раствора) 0,9 % раствором натрия хлорида до 20 мл (концентрация 1 %) для пациента 70 кг при требуемой скорости инфузии дофамина:

- ✓ 2 мкг/кг/мин скорость шприцевого дозатора устанавливают 0,8 мл/ч,
- ✓ 5 мкг/кг/мин — 2,1 мл/ч,
- ✓ 10 мкг/кг/мин — 4,2 мл/ч.

Продолжительность действия ограничена временем инфузии.

■ Адреналин (эпинефрин)

Адреналина гидротартрат (*Adrenalini hydrotartrate*)

Многие производители 0,18 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Адреналина гидрохлорид (*Adrenalini hydrochloridi*)

Многие производители 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Активирует α- и β-адренорецепторы, вызывая эффекты стимуляции симпатической нервной системы: увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, облегчает АВ-проводимость, усиливает автоматизм, увеличивает потребность миокарда в кислороде. Кроме того, вызывает сужение мезентериальных и почечных сосудов, расслабляет бронхиальную гладкую мускулатуру, снижает тонус и моторику ЖКТ. Повышает АД, в больших дозах — периферическое сосудистое сопротивление. Повышает содержание в крови свободных жирных кислот, вызывает гипергликемию.

При анафилактическом шоке положительное действие адреналина объясняют подавлением высвобождения биологически активных веществ и дегрануляции тучных клеток и лейкоцитов, способностью вызывать вазоконстрикцию и бронходилатацию.

Основное свойство при остановке кровообращения — возбуждение α-рецепторов и увеличение сопротивления периферических сосудов без сужения

мозговых и коронарных сосудов, что облегчает кровоток по мозговым и коронарным сосудам во время непрямого массажа сердца.

Адреналина гидротартрат более стоек в водном растворе, чем гидрохлорид. По действию 1 мл 0,18 % раствора адреналина гидротартрата эквивалентен 1 мл 0,1 % раствора гидрохлорида.

Показания

- Препарат выбора при реакциях гиперчувствительности немедленного типа (анафилактическом шоке, отеке Квинке).
- Препарат выбора при остановке сердца.
- Дополнительное средство при других видах шока.
- Выраженная брадикардия с расстройством системной гемодинамики.
- Купирование острых приступов бронхиальной астмы.

Применяют также местно для достижения гемостаза; удлиняет действие местных анестетиков (см. стр. 171). Применение в офтальмологической практике см. стр. 926.

Противопоказания

Выраженная артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз, стенокардия, тахиаритмии, тиреотоксикоз.

Не следует добавлять к раствору местных анестетиков при операциях на дистальных участках конечностей. Нельзя комбинировать с некоторыми ингаляционными анестетиками (*фторотаном*, *циклопропаном*).

Осторожно применяют при закрытоугольной глаукоме.

При беременности применяют только в случае крайней необходимости, при применении в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. У детей применяют с осторожностью.

Побочные действия

Чрезмерное повышение АД, тахиаритмии, приступ стенокардии, гипокалиемия, гипергликемия, мышечный тремор. При длительном применении возможно развитие устойчивости.

Сужение почечных сосудов при введении малых доз адреналина (менее 1 мкг/мин) может привести к ухудшению функции почек.

Стимуляция сердца и вазоконстрикция могут спровоцировать развитие отека легких.

Применение во время родов (например, для повышения АД при проведении регионарной анестезии) может задержать наступление второго периода, а также вызвать атонию матки с развитием послеродового кровотечения.

Применение для коррекции гемодинамики у пациентов с передозировкой *производных фенотиазина* может усугубить имеющуюся гипотензию.

У пациентов с паркинсонизмом возможно усиление ригидности и тремора.

Дозировка и применение

Дозировка представлена в мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида (1 мл по силе действия эквивалентен 1 мл 0,18 % раствора адреналина гидротартрата).

При анафилактическом шоке и тяжелом бронхоспазме ▶

Вводят внутривенно медленно струйно взрослым 0,1–0,5 мл; детям — 0,05 мл; новорожденным — 0,01 мл/кг. При необходимости введение периодически повторяют.

В менее острой ситуации можно ввести внутримышечно и подкожно 0,2–1 мл, при необходимости через 15–20 мин инъекцию повторяют.

При остановке кровообращения ▶

Вводят внутривенно по 1 мл в разведении каждые 3–5 мин реанимационных мероприятий. Если стандартная доза неэффективна, через 1–2 введения можно увеличить дозу вводимого адреналина до 3, 5, 10 и 15 мл. Если с момента остановки кровообращения прошло относительно много времени, сразу используют более высокие дозы. В дальнейшем налаживают внутривенную непрерывную инфузию адреналина со скоростью 100–200 мкг/мин (можно развести 50 мл в 250 мл инфузионного раствора и вводить со скоростью 30–60 мл/ч).

При отсутствии венозного доступа препарат вводят эндотрахеально 2–2,5 мл раствора адреналина в разведении. Внутрисердечное введение показано только при проведении непрямого массажа сердца и при недоступности венозного доступа и только при наличии соответствующих навыков.

У детей разовая доза для внутривенного введения составляет 0,01 мл/кг, вводят через каждые 3–5 мин. Эндотрахеальная доза у детей должна быть в 10 раз выше внутривенной.

Внимание! Если причиной остановки кровообращения является фибрилляция желудочков, методом выбора является кардиоверсия.

При стойкой артериальной гипотензии или выраженной брадикардии с расстройством гемодинамики ▶

Вводят внутривенно в виде непрерывной инфузии с начальной скоростью 1 мкг/мин, затем скорость инфузии увеличивают до 2–10 мкг/мин (под контролем АД).

■ Норэпинефрин (норэпинефрин, левартенол)

Левовед (Levophed)

Sanofi-Winthrop 0,1 % р-р для инъекций: ампула 4 мл (1 мг/мл)

Норэпинефрина гидротартрат (Noradrenalinum hydrotartras)

Многие производители 0,2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Вызывает α -адренергическую периферическую вазоконстрикцию и оказывает положительное инотропное влияние на миокард с расширением коронарных артерий; в результате увеличивает системное АД и улучшает коронарный кровоток.

Показания

Артериальная гипотензия (коллапс), септический шок.

Противопоказания

Полная АВ блокада, выраженный атеросклероз, сердечная недостаточность.

Не следует вводить норадреналин при артериальной гипотензии на фоне периферической вазоконстрикции (например, при геморрагическом шоке).

Побочные действия

Брадикардия, сердечная аритмия, головная боль, чрезмерное повышение АД. При попадании под кожу возможно развитие некроза и слущивания кожи.

Если в качестве начальной терапии при гиповолемическом шоке не применяли объемные кровезаменители, может развиваться тяжелая центральная и периферическая вазоконстрикция и гангрена конечностей.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно капельно в разведении через надежно поставленный внутривенный катетер. Общую дозу подбирают индивидуально в зависимости от реакции АД (стараясь поддерживать систолическое давление на уровне 80–100 мм рт. ст., чтобы обеспечить кровоснабжение жизненно важных органов). Начальная скорость инфузии составляет 8–12 мкг/мин; поддерживающая — 2–4 мкг/мин (потребность у разных пациентов варьирует в широких пределах). Продолжительность действия ограничена временем инфузии. При выборе препарата для длительного применения предпочтение отдают средствам, повышающим почечный кровоток, например, **допамину**.

■ Эфедрин

Эфедрин гидрохлорид (*Ephedrini hydrochloridi*)

Многие 5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
производители

Стимулирует α - и β -адренорецепторы, тормозит активность ферментов, разрушающих катехоламины (МАО и КОМТ), оказывает положительное ино-, дромо-, хроно- и батмотропное, а также бронхолитическое действие.

Обладает выраженной тахифилаксией (при применении повторных доз эффект снижается).

Внимание! Препарат способен вызывать зависимость. Относится к препаратам особого учета.

Показания

- Артериальная гипотензия (особенно связанная с регионарной анестезией); является препаратом выбора при артериальной гипотензии в акушерской практике (усиливает маточный кровоток).
- Бронхиальная астма (острый приступ; см. стр. 400). Местно применяют как сосудосуживающее средство.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипертензия, атеросклероз, органическое поражение сердца, тиреотоксикоз.

Побочные действия

Легкая дрожь, сердцебиение, нарушение сна, повышение АД, нервозность, тремор, задержка мочи, потеря аппетита, рвота, потливость, сыпь.

Дозировка и применение

Подкожно и внутримышечно ▶

Для профилактики артериальной гипотензии при проведении регионарной анестезии вводят 20–50 мг.

Внутривенно ▶

Вводят медленно струйно 0,4–1 мл 5 % раствора или капельно в общей дозе до 80 мг. При проведении спинальной анестезии вводят 5 мг внутривенно; при снижении АД более, чем на 30 % от исходного введение повторяют.

■ Фенилэфрин

Мезатон (*Mesatonum*)

Многие 1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
производители

Синтетический симпатомиметик, близок по строению к адреналину и эфедрину, обладает сильным стимулирующим действием на α -адренорецепторы, вызывает сужение периферических сосудов и рефлекторную брадикардию. Оказывает более продолжительное действие, чем норадреналин.

Входит в состав некоторых препаратов для лечения ОРВИ (см. стр. 369), интраназальное применение см. стр. 374, применение в офтальмологической практике — стр. 930.

Показания

Артериальная гипотензия; профилактика артериальной гипотензии при проведении регионарной анестезии.

Противопоказания

Выраженная артериальная гипертензия, желудочковая тахикардия, ишемия миокарда.

Осторожно назначают при ишемической болезни сердца.

Побочные действия

Чрезмерное повышение АД, тахикардия или рефлекторная брадикардия.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При умеренной артериальной гипотензии внутривенно вводят в дозе 0,1–0,5 мг, введение повторяют не ранее чем через 10–15 мин (введенная доза 0,5 мг должна поддерживать АД около 15 мин). Можно ввести 2–5 мг подкожно или внутримышечно, при необходимости введение повторяют в дозе 1–10 мг.

При выраженной артериальной гипотензии налаживают внутривенную инфузию со скоростью 180 мкг/мин; после нормализации АД поддерживающая доза составляет 30–60 мкг/мин. При предварительном применении пациентом адреноблокаторов (например, *хлорпромазина*), а также после удаления феохромоцитомы могут потребоваться более высокие дозы.

При проведении спинальной анестезии для профилактики артериальной гипотензии вводят подкожно 3 мг (при низкой спинальной анестезии — 2 мг) за 3–5 мин до выполнения пункции. Продолжительность действия в этом случае составляет около 1 ч. Возможно добавление фенилэфрина (мезатона) в раствор местного анестетика при проведении спинальной анестезии в дозе 2–5 мг (способствует удлинению анестезии).

■ Мидодрин

Гутрон (Gutron)

Nycomed

Таблетки 2,5 и 5 мг
1 % р-р внутрь: флакон 10, 20 и 25 мл (содержит алкоголь)
0,25 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

α_1 -Адреномиметик, вызывает повышение тонуса сосудов, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление в артериальном круге, повышает АД и препятствует застою крови в венозном русле при ортостатических нарушениях.

Не оказывает влияния на сердце и ЦНС. Стимулируя α_1 -адренорецепторы, расположенные в области шейки мочевого пузыря, мидодрин повышает их

тонус, оказывая лечебное действие при непроизвольном мочеиспускании.

Показания

Ортостатические нарушения регуляции сосудистого тонуса, симптоматическая гипотензия, гипотоническая лабильность.

Внутрь применяют также при непроизвольном мочеиспускании.

Противопоказания

Артериальная гипертензия, феохромоцитома, тиреотоксикоз, выраженная почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, гиперчувствительность.

Во время беременности и в период лактации применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и грудного ребенка.

Побочные действия

Нарушение сердечного ритма, приступ стенокардии, кожная сыпь, артериальная гипертензия, покраснение лица, нарушение мочеиспускания, головная боль, бессонница, сонливость, астения, диспепсия, пилоэрекция («гусиная кожа»).

Взаимодействие с другими препаратами

Сердечные гликозиды потенцируют развитие брадикардии, риск развития АВ блокады и сердечной аритмии (избегают одновременного применения).

Адреномиметики усиливают действие, *адреноблокаторы* — ослабляют.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При нарушении регуляции сосудистого тонуса назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2,5 мг 2 раза в день, при необходимости кратность приема можно увеличить до 3 раз в день или уменьшить разовую дозу вдвое. Максимальная суточная доза — 30 мг на 3 приема. Поддерживающая доза — по 1,25 мг 1 раз в сутки.

При непроизвольном мочеиспускании взрослым назначают по 2,5–5 мг 2–3 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят взрослым и подросткам старше 12 лет внутримышечно или внутривенно капельно в разведении по 5 мг 1–2 раза в день.

Глава 28

Антиангинальные средства

Антиангинальные средства — это лекарственные средства, которые способствуют восстановлению относительного соответствия кровоснабжения миокарда и его потребностей в кровотоке и, следовательно, в кислороде и которые купируют или предупреждают приступы стенокардии. Они являются основой лечения стабильной стенокардии напряжения, так как уменьшают действие основного патофизиологического механизма ИБС (несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к миокарду).

Различают следующие группы антиангинальных средств:

- 1 Блокаторы β -адренергических рецепторов (см. стр. 263).
- 2 Антагонисты (блокаторы) медленных кальциевых каналов (стр. 275).
- 3 Нитраты и нитратоподобные средства (см. ниже).
- 4 Открыватели калиевых АТФ-зависимых каналов (стр. 282).
- 5 Блокаторы If каналов синусового узла — **ивабрадин** (стр. 238).
- 6 Миокардиальные цитопротекторы (стр. 238).

Нитраты

Органические нитраты являются полиольными эфирами азотной кислоты ($R-O-NO_2$). Внутри гладкомышечных клеток сосудов (в т. ч. коронарной артерии) нитраты взаимодействуют с SH-группами (нитратными рецепторами), образуя оксид азота (NO), который

структурно соответствует физиологическому эндотелиальному сосудорасслабляющему фактору. Под влиянием оксида азота повышается активность гуанилатциклазы, что ведет к увеличению в гладкомышечной клетке цГМФ и далее к снижению содержания ионизированного кальция, расслаблению гладкомышечной клетки и вазодилатации, включая расширение коронарных артерий.

Органические нитраты (**нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат и пентаэритрита тетранитрат**) оказывают вазодилатирующее действие в отношении емкостных венозных сосудов (таким образом, уменьшают преднагрузку на миокард и улучшают кровоснабжение в субэндокардиальных отделах миокарда, эпикардиальном отделе коронарных сосудов и расширяют коллатеральные коронарные сосуды), в меньшей степени расширяют крупные артериальные сосуды (таким образом, уменьшают постнагрузку). Они не действуют на сосуды сопротивления и не вызывают синдрома «обкрадывания». Определенную роль играет их центральное симпатолитическое действие. Перестройка гемодинамики при применении нитратов включает уменьшение венозного притока крови к миокарду, снижение давления в правом предсердии и в легочной артерии, а также снижение периферического сосудистого сопротивления. В результате снижается работа сердца, уменьшается его потребность в кислороде; снижение сердечного напряжения приводит к улучшению кровотока по мелким сосудам миокарда и по эпикардиальным артериям, наряду со снижением ишемии миокарда снижается болевая импульсация и болевой синдром.

Фармакокинетика органических нитратов представлена в таблице 28–1.

Таблица 28–1. Фармакокинетика органических нитратов (В. В. Горбачев, А. Г. Мрочек, 2000, с изменениями)

| Препарат | Путь введения | Разовая доза | Начало действия | Продолжительность действия |
|---------------------------|---------------------------|--------------|-----------------|----------------------------|
| Изосорбида динитрат | Внутрь (ретард) | 10 мг | 20 мин | 4–6 ч (6–8 ч) |
| | Под язык | 2,5–10 мг | 5 мин | 1,5–5 ч |
| | Мазь | 50 мг | 30–40 мин | 12 ч |
| | Аэрозоль | 1,25–3,75 мг | 2 мин | 0,5–1 ч |
| | Внутривенно | 1–10 мг/ч | 3 мин | время инфузии |
| Изосорбида мононитрат | Внутрь | 20 мг | 30 мин | 12 ч |
| Нитроглицерин | Внутрь (ретард) | 5–15 мг | 20–45 мин | 3–8 ч |
| | Под язык | 0,5 мг | 40–50 с | 10–15 мин |
| | Аэрозоль | 0,4 мг | 40–50 с | 10–15 мин |
| | Буккально | 1–3 мг | 2 мин | 3–5 ч |
| | Мазь | 7,5–15 мг | 15 мин | 6 ч |
| | Пластырь ТТС ¹ | 5–10 мг | 30 мин | 7–24 ч ² |
| Пентаэритрита тетранитрат | Внутрь | 5–20 мкг/мин | 3 мин | время инфузии |
| | Внутрь (ретард) | 10–20 мг | 30–45 мин | 4–5 ч |
| | Внутрь (ретард) | 80 мг | – | 10 ч |

¹ТТС — трансдермальная (накожная) терапевтическая система.

²Через 12 ч возможно развитие толерантности (см. Предупреждение).

Внимание! Эффективность нитратов в значительной степени зависит не только от действующего вещества, но и от технологии, используемой при изготовлении лекарственных форм.

Показания

- Острая ишемия миокарда, острая левожелудочковая недостаточность (аэрозоль, под язык, буккально и внутривенно).
- Стабильная стенокардия (внутрь и на кожу).
- Застойная сердечная недостаточность (в комбинации с **ингибиторами АПФ, диуретиками, сердечными гликозидами** и/или **β-блокаторами**).
- **Нитроглицерин** вводят внутривенно для лечения артериальной гипертензии, особенно в кардиохирургии или у пациентов, у которых гипертонический криз сочетается с приступом стенокардии или левожелудочковой недостаточностью. Применяют также с целью управляемой гипотензии.

В раннем периоде инфаркта миокарда применение нитратов может привести к артериальной гипотензии и ухудшению состояния пациента, поэтому их назначают только под тщательным врачебным контролем.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кровоизлияние в мозг или недавно перенесенная ЧМТ, глаукома, гипертиреоз, артериальная гипотензия (в т. ч. кардиогенный шок и острый инфаркт миокарда со снижением артериального давления), анемия.

Осторожно применяют при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, констриктивном перикардите, тампонаде сердца, митральном и аортальном стенозе.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена (назначают в случае крайней необходимости).

Побочные действия

Прилив крови к лицу, слабость, головокружение, головная боль (обычно проходит при продолжении лечения), тошнота, рвота, тахикардия, ортостатическая гипотензия, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, двигательное беспокойство, эксфолиативный дерматит, сыпь. Длительное внутривенное применение высоких доз способствует развитию метгемоглобинемии.

Прием нитратов на фоне гипертрофической кардиомиопатии может спровоцировать развитие приступа стенокардии.

Парадоксальная реакция на нитраты включает увеличение потребности миокарда в кислороде (вследствие тахикардии; может быть целесообразна комбинация нитратов с **β-блокаторами**) и ухудшение коронарного кровотока из-за развивающейся артериальной гипотензии.

Отмена постоянно принимаемых нитратов может уменьшить переносимость физических нагрузок и

спровоцировать развитие приступа стенокардии. После длительного приема нитраты отменяют постепенно вне зависимости от их эффективности перед отменой.

Предупреждение

Длительный регулярный прием нитратов, особенно в высоких дозах, приводит к развитию толерантности, то есть к постепенному снижению антиангинального и гемодинамического эффектов. Обычно толерантность развивается через 3–4 недели регулярного приема нитратов длительного действия. Толерантность может развиваться как к отдельным фармакологическим эффектам органических нитратов (гемодинамическим, антиангинальным), так и к продолжительности действия одной дозы.

Современная стратегия продолжительного лечения подразумевает наличие свободного от нитратов интервала 10–12 ч в течение суток. С целью профилактики развития толерантности рекомендуют принимать минимально эффективные дозы, использовать режим «пульс-терапии» или чередовать нитраты с приемом других коронарных вазодилататоров (например, **блокаторов кальциевых каналов**). Возможно применение «корректоров», восстанавливающих чувствительность организма к нитратам; к таким «корректорам» относят ацетилцистеин, метионин, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гидралазин, диуретики, витамины С и Е.

Изосорбида динитрат рекомендуют принимать не 4, а 2–3 раза в день; пролонгированные формы — 1 раз в день, или 2 раза в день в 8⁰⁰ и 14⁰⁰. Если требуется принимать **изосорбида мононитрат** 2 раза в день, его назначают с 7-часовым перерывом. ТТС с **нитроглицерином** рекомендуют использовать только в течение 12 ч.

Считают, что развитие толерантности более характерно для пролонгированных форм нитратов, чем для препаратов, принимаемых под язык, буккально, а также внутривенно. Для пациентов, у которых обычно приступы стенокардии развиваются ночью, рекомендуют прием на ночь β-блокатора или блокатора кальциевых каналов; у пациентов, у которых приступ стенокардии чаще случается днем и риск развития ночного приступа невелик, допустим свободный от приема нитратов ночной интервал.

Взаимодействие с другими препаратами

Антигипертензивные средства, трициклические антидепрессанты и алкоголь способны усилить артериальную гипотензию, α-адренотиметики (*норадреналин, мезатон*) снижают антиангинальный эффект.

Препараты с холинолитическим действием (например, *атропин, дизопирамид, трициклические антидепрессанты*) могут снизить эффективность препаратов нитратов, принимаемых под язык (за счет усиления сухости во рту).

Внутривенное введение **нитроглицерина** уменьшает антикоагулянтное действие *гепарина*.

Внутривенно**■ Изосорбида динитрат**

Изокет (Isoket)
Schwarz 0,1 % р-р для инфузии: ампула 10 мг

■ Нитроглицерин (глицерил тринитрат)

Нирмин (Nirmin)
Zorka Концентрат для инфузии 5 мг/ампула

Нитро (Nitro)
Orion Концентрат для инфузии 10 мг/ампула и 25 мг/ампула

Нитро Мак (Nitro Mack)
Heinrich 0,1 % р-р для инфузии: ампула 5 мл

Нитро Польш инфуз (Nitro Pohl infus)
Pohl 0,1 % р-р для инфузии: ампула 5, 10 и 25 мл, флакон 50 мл

Нитроджек (Nitroject)
Sun 0,5 % р-р для инфузии: ампула 5 мл

Перлинганит (Perlinganit)
Schwarz 0,1 % р-р для инфузии: ампула 10 мл

Внимание! Растворы нитратов не вводят болюсно!

Нитроглицерин или изосорбида динитрат вводят внутривенно в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида (до концентрации 100 и 200 мкг/мл). Инфузию начинают со скорости 10 мкг/мин. Через каждые 3–5 мин скорость введения увеличивают на 10 мкг/мин до достижения эффекта. Обычная скорость при стенокардии составляет 50–200 мкг/мин. Подбор скорости изосорбида динитрата и нитроглицерина см. таблицу 28–2. При использовании шприцевого дозатора скорость инфузии находят по формуле:

$$\text{Скорость инфузии, мл/ч} = \frac{\text{скорость, мкг/мин} \times 0,006}{\% \text{ раствора}}$$

Не рекомендуют снижать систолическое АД более чем на 15 % от исходного при нормотензии и на 25 % — при гипертензии. По достижении желаемого эффекта скорость инфузии стабилизируют на необходимый срок. При длительности инфузии более 48 ч высок риск развития толерантности к нитратам; прерывистое введение препарата (с интервалом 12 ч) препятствует развитию толерантности. Во избежание синдрома отмены скорость инфузии снижают постепенно. При длительном внутривенном введении нитратов за 30 мин до прекращения инфузии целесообразно внутривенно ввести 10–20 мг фуроसेмида.

По окончании внутривенного введения нитраты назначают внутрь. Для замедления развития толерантности их следует назначать по асимметричной схеме, обеспечивающей интервалы 8–12 ч, свободные от действия нитратов (см. *Предупреждение*).

Таблица 28–2. Скорость внутривенной инфузии растворов нитратов

| Скорость введения нитратов, мкг/мин | Концентрация 100 мкг/мл* | Концентрация 200 мкг/мл** |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | Скорость инфузии, мл/ч | |
| 10 | 6 | 3 |
| 20 | 12 | 6 |
| 30 | 18 | 9 |
| 40 | 24 | 12 |
| 50 | 30 | 15 |
| 60 | 36 | 18 |
| 70 | 42 | 21 |
| 80 | 48 | 24 |
| 90 | 54 | 27 |
| 100 | 60 | 30 |
| 150 | 90 | 45 |
| 200 | 120 | 60 |

*Концентрацию 100 мкг/мл получают после разведения, например, 50 мг в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, или 20 мг в 200 мл, или 25 мг в 250 мл.

**Концентрацию 200 мкг/мл получают после разведения, например, 50 мг в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, или 20 мг в 100 мл, или 10 мг в 50 мл.

Аэрозоль**■ Изосорбида динитрат****Аэросонит (Aerosonit)**

Polfa Аэрозоль 1,25 мг/доза, флакон 300 доз

Изо Мак Спрей (Iso Mack Spray)

Heinrich Аэрозоль 1,25 мг/доза, флакон 200 доз

Изокет (Isoket)

Schwarz Аэрозоль 1,25 мг/доза, флакон 300 доз

Для купирования приступа стенокардии впрыскивают 1–3 дозы на слизистую полости рта под язык на фоне задержки дыхания с интервалом 30 с.

■ Нитроглицерин (глицерил тринитрат)**Нитролингвал-Аэрозоль (Nitrolingual-Spray)**

Pohl Аэрозоль 0,4 мг/доза, флакон 200 доз

Нитроминт (Nitromint)

Egis Аэрозоль 0,4 мг/доза, флакон 25 доз

Нитроспрей-ICN (Nitrospray-ICN)

ICN Аэрозоль 0,4 мг/доза, флакон 200 доз

Для купирования приступа стенокардии впрыскивают сублингвально на фоне задержки дыхания 1–2 дозы препарата, при необходимости введение повторяют, но не более 3 доз в течение 15 мин.

В случае развития острой левожелудочковой недостаточности и отека легких применяют до 4 доз за короткий промежуток времени под врачебным контролем. Максимальная суточная доза составляет 6,4 мг.

Для профилактики приступа стенокардии за 5–10 мин до физической нагрузки можно ввести 1 дозу препарата.

На слизистую оболочку полости рта

■ Нитроглицерин

Тринитролонг (Trinitrolong)

Экран НПО Пленка для наклеивания на десну 1 и 2 мг

Для купирования приступа стенокардии пластинку с подобранной дозой наклеивают на слизистую оболочку полости рта, обычно в области верхней десны над клыками или малыми коренными зубами. Действие препарата наступает немедленно и продолжается 3–4 ч и более. В настоящее время применяют редко.

Внутри и под язык

■ Изосорбида динитрат

Изо Мак Ретард (Iso Mack Retard)

Heinrich Капсулы 20 и 40 мг

Изодинит (Isodinit)

Balkanpharma Таблетки ретард 10 мг

Изокет (Isoket)

Schwarz Таблетки ретард 20, 40 и 60 мг
Капсулы ретард 120 мг

Изолонг (Isolong)

CTS Капсулы ретард 20 и 40 мг

Изосорб (Isosorb)

Zdravle Капсулы ретард 20 мг

Изосорбид динитрат (Isosorbide dinitrate)

Многие Капсулы 20 и 40 мг
производители

Кардикет (Kardiket)

Schwarz Таблетки ретард 20, 40 и 60 мг
Капсулы ретард 120 мг

Кардикс (Kardix)

Yamanouchi Капсулы ретард 20 и 40 мг

Кардонит (Kardonit)

Polfa Таблетки 40, 60 и 80 мг

Майкор ретард (Maucor retard)

Parke-Davis Капсулы 20, 40 и 60 мг

Нитросорбид (Nitrosorbid)

Многие Таблетки 10 и 20 мг
производители

При остром приступе стенокардии ▶

Принимают под язык по 2,5–5 мг при необходимости через каждые 2–3 ч. Оптимальное положение тела при купировании острого приступа стенокардии — сидя (не стоя и не лежа).

При стабильной стенокардии ▶

Начальная доза внутрь составляет 5–20 мг через каждые 6 ч, поддерживающая — 20–40 мг через каждые 6 ч.

Лекарственные формы пролонгированного действия принимают по 40–80 мг через каждые 8–12 ч (глотают целиком).

Для предупреждения толерантности (привыкания) рекомендуют через каждые 3–6 недель лечения делать перерыв на 3–5 дней.

■ Изосорбида мононитрат

Изосорбида мононитрат (Isosorbide mononitrate)

Многие Капсулы ретард 20, 40 и 60 мг
производители

Монизид (Monisid)

Balkanpharma Таблетки 20 и 40 мг

Монизол (Monisol)

Zorka Таблетки 20 и 40 мг

Моно Мак (Mono Mack)

Heinrich Таблетки 20 и 40 мг
50 Д — таблетки ретард 50 мг
Депо — таблетки ретард 100 мг

Монокапс (Monocaps)

МИК Капсулы 20 и 40 мг
Ретард — капсулы 50 мг

Моносан (Monosan)

Pro.Med Таблетки 20 и 40 мг

Моночинкве (Monocinique)

Berlin Таблетки 40 мг
Chemie/Menarini Ретард — капсулы 50 мг

Оликард (Olicard)

Solvay Капсулы ретард 40 и 60 мг

Пектрол (Pektrol)

KRKA Таблетки ретард 40 и 60 мг

Эфокс (Effox)

Schwarz Таблетки 20 мг
Лонг — таблетки ретард 50 мг

При стабильной стенокардии ▶

Принимают внутрь 40 мг 1 раз в день или по 20 мг 2 раза в день. Асимметричный режим приема (второй прием в сутки осуществлять через 7 ч после приема первой дозы) уменьшает вероятность развития толерантности. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Таблетки или капсулы ретард принимают 1 раз в день, при повышенной потребности в нитратах допустимо принимать их 2 раза в день, но не ранее, чем через 6 ч после первого приема. Начальная доза составляет 20–60 мг/сут, при необходимости через несколько дней дозу можно увеличить до 120 мг/сутки. Изредка может потребоваться доза 240 мг/сутки.

■ Нитроглицерин (глицерил тринитрат)

Нитро Мак Ретард (Nitro Mack Retard)

Heinrich Капсулы ретард 2,5 и 5 мг

Нитроглицерин (Nitroglycerinum)

Многие Таблетки и капсулы 0,5 мг
производители 1 % р-р внутрь: флакон 10 мл

Нитрогранулонг (Nitrogranulongum)

Многие Таблетки ретард 5,2 мг
производители

Нитрокардин (Nitrocardin)

Searle Таблетки 0,5 мг

| | |
|--------------------------------------|---|
| Нитрокор (Nitrocor) | |
| ICN | Таблетки и капсулы 0,5 мг 1 % р-р внутрь: флакон 10 мл |
| Нитронг форте (Nitrong forte) | |
| KPKA | Таблетки ретард 6,5 мг |
| Нитро-тайм (Nitro-time) | |
| Sagmel | Капсулы ретард 6,5 мг |
| Сустак (Sustac) | |
| KPKA | Мите — таблетки 2,6 мг Форте — таблетки 6,4 мг |
| Сустонит (Sustonit) | |
| Polfa | Таблетки ретард 6,5 и 15 мг |

При приступе стенокардии ▶

Принимают под язык 0,5 мг препарата короткого действия в виде таблеток (нитроглицерин, нитрокардин, нитрокор) или в виде 1 % раствора (4 капли на кусочек сахара), при необходимости прием повторяют через 5 мин. Всасывание препарата зависит от саливации (сухость во рту уменьшает всасывание). Оптимальное положение тела при купировании острого приступа стенокардии — сидя (не стоя и не лежа).

При стабильной стенокардии ▶

Пролонгированные формы принимают для профилактики приступов стенокардии и лечения сердечной недостаточности. Средняя суточная доза составляет 5–15 мг на 2 приема с интервалами 8 ч (для предупреждения развития толерантности). Более длительный промежуток должен приходиться на время суток, в которое приступы стенокардии развиваются реже.

■ Пентаэритрита тетранитрат

| | |
|--------------------------|---------------------|
| Эринит (Erynitum) | |
| Многие производители | Таблетки 10 и 20 мг |

При стабильной стенокардии ▶

Принимают внутрь по 10–20 мг 4–6 раз в день, курс — 2–4 недели (при более длительном приеме отмечено развитие толерантности).

Накожно**■ Изосорбида динитрат**

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| Изокет (Isoket) | |
| Schwarz | Крем 100 мг/1 г |
| Нисоперкутен (Nisopercuten) | |
| Биотехнология | Пластырь ТТС |

Накожно наносят 0,5–1 г крема (1–2 дозы).

■ Нитроглицерин (глицерил тринитрат)

| | |
|------------------------------|----------------------------------|
| Депонит (Deponit) | |
| Schwarz | Пластырь ТТС 5 и 10 мг/24 ч |
| Минитран (Minitran) | |
| Asta Medica | Пластырь ТТС 5 и 10 мг/24 ч |
| Нитрадиск (Nitradisk) | |
| Searle | Пластырь ТТС 5, 7,5 и 10 мг/24 ч |

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| Нитро (Nitro) | |
| Orion | 2 % мазь в тубе 45 г |
| Нитро-дур (Nitro-dur) | |
| Schering | Пластырь ТТС 10 и 15 мг/24 ч |

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) ▶

Наклеивают пластырь каждый раз на новый участок кожи на 12–14 ч, после чего отклеивают. Перерыв между аппликациями должен составлять 10–12 ч (для предупреждения развития толерантности).

Перед проведением дефибрилляции или кардиоверсии накожный пластырь следует удалить.

Мазь ▶

Наносят 7,5–30 мг (2–8 см) на специальную бумагу размером 10 × 6 см и накладывают на левую половину грудной клетки 1–3 раза в сутки.

Нитратоподобные средства

Действие их, как и нитратов, опосредовано оксидом азота (NO), который стимулирует растворимую гуанилатциклазу и приводит к накоплению цГМФ и расслаблению гладкой мускулатуры стенки сосудов. Однако нитратоподобные соединения не взаимодействуют с SH-группами.

■ Молсидомин

| | |
|------------------------------|---|
| Диласидом (Dilasidom) | |
| Polfa | Таблетки 2 и 4 мг Таблетки ретард 8 мг |

| | |
|----------------------------|---------------|
| Корвамин (Corvamin) | |
| Natur Produkt | Таблетки 2 мг |

| | |
|----------------------------|---------------------------------------|
| Корватон (Corvaton) | |
| Aventis | Таблетки 4 мг Таблетки ретард 8 мг |

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Сиднофарм (Sydnopharm) | |
| Sopharma | Таблетки 2 мг |

Производное сиднонимина, является пролекарством, в печени превращается в более активные метаболиты. В отличие от нитратов, которые также активируют гуанилатциклазу, эффект молсидомина не опосредован участием сульфгидрильных групп, с истощением которых связывают феномен развития толерантности к нитратам (принято считать, что толерантность к молсидомину практически не развивается, однако уже появились сообщения о возможности ее развития).

Показания

Ишемическая болезнь сердца (профилактика приступов стенокардии), хроническая сердечная недостаточность.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, глаукома.

Применение во время беременности допустимо по жизненным показаниям, грудное вскармливание при приеме препарата следует прекратить.

Побочные действия

Головные боли (возникают реже, чем при использовании нитратов, обычно проходят при продолжении лечения), *редко* — покраснение лица, ортостатическая гипотензия, тошнота, диарея, потеря аппетита.

Взаимодействие с другими препаратами

Молсидомин усиливает действие сосудорасширяющих средств.

Следует избегать одновременного приема *алкоголя*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после еды, начальная доза составляет по 2 мг 3 раза в день, в тяжелых случаях — 4 раза в день. При приеме внутрь эффект развивается через 1 ч и длится в течение 5–7 ч. Для купирования приступа стенокардии таблетку молсидомина (не ретард) принимают под язык. Эффект в этом случае развивается через 2–10 мин и длится в течение 5–7 ч.

Максимальная суточная доза составляет 16 мг (по 4 мг 4 раза в день или таблетка-ретард 8 мг 2 раза в день).

У пожилых, при нарушении функции печени и выраженной почечной недостаточности начинают лечение с меньших доз.

Ингибиторы f-каналов синусового узла

■ Ивабрадин

Кораксан (Coraxan)*

Servier

Таблетки 5 и 7,5 мг

* Торговое название в некоторых странах Западной Европы — **Прокоралан (Procoralan)**.

Оказывает антиангинальное действие, снижая частоту сердечных сокращений путем избирательного и специфического подавления пейсмекерных f-каналов синусового узла. Уменьшение частоты сокращений сердца увеличивает длительность диастолы, способствует улучшению коронарной перфузии, улучшению кровоснабжения миокарда и снижению его потребности в кислороде. Не влияет на артериальное давление, внутрижелудочковую проводимость и сократимость миокарда. Синдрома отмены не отмечено.

Показания

Стабильная стенокардия (при непереносимости или противопоказаниях к применению **β-блокаторов**). В настоящее время изучается эффективность при хронической сердечной недостаточности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, частота сердечных сокращений в покое менее 60 в минуту, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, АВ блокада III степени, тяжелая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA), выраженная печеночная недостаточность.

Осторожно назначают при умеренной артериальной гипотензии, АВ блокаде II степени, сердечной аритмии, у пациентов с инсультом, почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин).

Не назначают пациентам с постоянной формой мерцательной аритмии и искусственным водителем ритма (поскольку у них синусовый узел не является водителем ритма).

Безопасность применения при печеночной недостаточности, во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Фотопсия (до 10–15 % пациентов, дозозависимая, характеризуется появлением вспышек света перед глазами), брадикардия, желудочковая экстрасистолия, головная боль.

Взаимодействие с другими препаратами

Применение одновременно с мощными ингибиторами фермента СYP 3A4 (*кетоконазолом, макролидами, ингибиторами ВИЧ-протеаз, например, ритонавиром, нефазодоном*) противопоказано; при одновременном назначении умеренных ингибиторов этого фермента (например, *флуконазола*) используют половинную дозу ивабрадина.

Индукторы фермента СYP 3A4 (*рифампицин, барбитураты, фенитоин, препараты зверобоя*) снижают эффективность ивабрадина (одновременное применение не рекомендуют).

Не рекомендуют комбинировать с блокаторами кальциевых каналов, замедляющими ЧСС (*верапамилом, дилтиаземом*).

Осторожно назначают одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также с *грейпфрутовым соком*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 5 мг 2 раза в день независимо от приема пищи, через 2–4 недели дозу можно увеличить до 7,5 мг 2 раза в день, при урежении пульса до 50 в минуту дозу снижают до 2,5 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 20 мг.

Регуляторы метаболизма в миокарде

К неспецифическим регуляторам метаболизма в миокарде относят глюкозо-инсулино-калиевую («поля-

ризирующую») смесь, никотиновую кислоту (гиполипидемическое средство), никотинамид, кокарбоксилазу, рибоксин, комбинированный препарат кокарнит (содержит динатрия аденозин трифосфата тригидрат, кокарбоксилазу, цианокобаламин и никотинамид), а также β -блокаторы.

Инсулин подавляет мобилизацию жирных кислот в адипоцитах, усиливает захват глюкозы клетками и способствует синтезу и отложению гликогена в кардиомиоцитах. **Глюкозо-инсулино-калиевая («поляризующая») смесь**¹ подавляет β -окисление свободных жирных кислот и увеличивает синтез АТФ в ходе гликолиза. Введение смеси часто оказывается достаточным для предотвращения резкого снижения внутриклеточной концентрации АТФ и креатинфосфата во время ишемии, уменьшения образования неорганического фосфата и поддержания концентрации АДФ на оптимально низком уровне. Близким действием обладает **калия-магния аспарагинат** (см. стр. 193).

Никотиновая кислота (см. стр. 318) снижает высвобождение жирных кислот из адипоцитов и подавляет секрецию липопротеинов очень низкой плотности печенью. Снижая окисление жирных кислот, никотиновая кислота проявляет защитные свойства в отношении ишемизированного миокарда.

Действие **β -блокаторов** (см. стр. 263) может быть связано как с влиянием на гемодинамику, так и на метаболизм миокарда.

Специфические регуляторы метаболизма в миокарде

■ Триметазидин

Веро-триметазидин (Vero-trimetazidine)

Верофарм Таблетки 20 мг

Предуктал MR (Preductal MR)

Servier Таблетки 20 мг

MR — таблетки модифицированного высвобождения 35 мг

Тридуктан (Triductane)

Фарма Старт Таблетки 20 мг

MB — таблетки модифицированного высвобождения 35 мг

Триметазидин (Trimetazidine)

Многие производители Таблетки 20 мг

Производное пиперазина, оказывает противоишемическое действие на уровне кардиомиоцитов, предупреждает их деструкцию, повышает эффективность использования кислорода в условиях снижения его доставки. Действие обусловлено подавлением окисления жирных кислот в митохондриях миокарда благодаря селективному ингибированию длинноце-

почечной 3-кетоацилКоА-тиолазы — последнего фермента в β -окислении жирных кислот (β -окисление свободных жирных кислот требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным). В то же время усиливает окисление глюкозы за счет повышения активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы и увеличивает образование энергии. Кроме того, уменьшает выраженность ацидоза и препятствует его возникновению в период ишемии, а также оказывает антиоксидантное действие (ингибирует перекисное окисление свободных жирных кислот с образованием большого количества свободных радикалов и перекисей, оказывающих резко выраженное кардиотоксическое действие).

При экспериментальном инфаркте миокарда отмечено уменьшение выраженности ишемии и массы некротизированного миокарда. Последние исследования продемонстрировали способность триметазида повышать сократительную функцию миокарда при длительном приеме.

Эффективен также при хориоретинальной ишемии (восстанавливает функцию сетчатки) и при снижении остроты слуха, при болезни Меньера.

Показания

- Длительная терапия ИБС, включая безболевого ишемического миокарда и инфаркт миокарда, в виде монотерапии или в составе комбинированного антиангинального лечения.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Хориоретинальные сосудистые расстройства с ишемией.
- Кохлео-вестибулярные расстройства ишемической природы (с головокружением, шумом в ушах, нарушением слуха).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности не установлена. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства (исключительно редко).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 20 мг 3 раза в день во время еды. Препарат модифицированного высвобождения назначают по 1 таблетке 2 раза в день.

■ Кверцетин

Корвитин (Corvitin)

Борщаговский ХФЗ

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 г

¹ Глюкозо-инсулино-калиевая смесь была предложена в 1962 году Соди-Паларесом в следующей прописи: 500 мл 30 % раствора глюкозы, 50 ЕД инсулина и 80 ммоль калия. Рекомендуемая скорость введения — 1,5 мл/кг/ч.

Биофлавоноид со свойствами модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов, влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и других веществ. Тормозит продукцию противовоспалительных цитокинов интерлейкинов-1 β и 8, способствует уменьшению объема некротизированного миокарда и усилению репаративных процессов.

Механизм защитного действия также связан с предотвращением повышения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации с торможением процессов тромбогенеза.

Показания

Острый коронарный синдром, хирургическое лечение облитерирующего атеросклероза брюшной аорты и периферических артерий (лечение и профилактика реперфузионного синдрома).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

При быстром внутривенном введении и в комбинации с нитратами возможно развитие артериальной гипотензии, которая корректируется скоростью инфузии. Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При остром инфаркте миокарда в первые сутки вводят медленно (в течение 15–20 минут) в дозе 0,5 г в разведении в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида сразу после госпитализации, затем через 2 и через 12 ч. На вторые и третьи сутки вводят в дозе 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч, на 4–5-е сутки вводят в дозе 0,25 г 1 раз в сутки.

При хирургическом лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий, при реперфузионном синдроме за 10 минут до снятия зажима с аорты вводят 0,5 г препарата в разведении 150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 30–40 минут. В дальнейшем вводят в той же дозе через 12 ч. На 2–5-е сутки доза составляет 0,25 г 2 раза в сутки.

■ Фосфокреатин

Неотон (Neoton)

CSC

Порошок лиоф. для инфузии:
флакон 1, 2 и 5 г

Тормозит деструкцию сарколеммы ишемизированных миоцитов и кардиомиоцитов, стимулирует энергетический обмен, обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии в кардиомиоцитах, восстанавливает в них содержание АТФ, уменьшает зону ишемии и некроза. Оказывает также антиаритмический эффект (за счет уменьшения количества продуктов распада

фосфолипидов, обладающих аритмогенным действием), снижает эктопическую активность и сохраняет физиологическую функцию клеток Пуркинье.

Показания

- Острый инфаркт миокарда.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Интраоперационная ишемия миокарда и конечностей.
- Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Профилактика перенапряжения, обусловленного повышенными физическими нагрузками у спортсменов, улучшение адаптации к экстремальным физическим нагрузкам.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Снижение АД при быстром внутривенном введении в дозе свыше 4 г.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При остром инфаркте миокарда в первые сутки вводят 2–4 г струйно, затем — капельная инфузия 8–16 г в течение 2 ч. На 2-е сутки вводят по 2–4 г капельно 2 раза в день. Длительность лечения — до 6 суток.

При хронической сердечной недостаточности — капельно по 1–2 г 2 раза в день в течение 10–14 суток.

При интраоперационной ишемии миокарда вводят в составе кардиоплегического раствора 3 г/л (добавляют непосредственно перед введением). Рекомендуют проводить инфузию в течение 2 ч 2 раза в день, начиная за 3–5 сут до операции и продолжая 1–2 сут после нее.

При риске развития ишемии конечности вводят 2–4 г до операции, затем налаживают капельную инфузию 8–10 г в течение операции и периода реперфузии.

■ Триметилгидразиния пропионат

Кардионат (Cardionate)

Макиз-фарма Капсулы 250 мг

Милдронат (Mildronate)

Grindex Капсулы 250 и 500 мг
10% р-р для инъекций: ампулы 5 и 10 мл

Мельдоний (Meldonium)

Фармстандарт 10 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Метамакс (Metamax)

Дарница 10 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Аза-аналог γ -бутиробетаина, обеспечивает защиту кардиомиоцитов от ишемического повреждения при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности и клеток головного мозга при нарушении мозгового кровообращения. Действие обусловлено обратимой конкуренцией за рецепторы

фермента γ -бутиробетаингидроксилазы. γ -Бутиробетаингидроксилаза является заключительным ферментом в процессе синтеза карнитина, блокада рецепторов к этому ферменту приводит к торможению синтеза карнитина, что приводит к снижению скорости транспорта жирных кислот в митохондрии и торможению их окисления. Это обуславливает включение в процесс окисления глюкозы. Одновременно происходит активация ферментов цикла аэробного окисления глюкозы гексокиназы и пируватдегидрогеназы, что усиливает окисление глюкозы, а активация пируватдегидрогеназы ведет к включению пирувата в цикл Кребса, предотвращая образование лактата и развитие ацидоза в кардиомиоцитах. В итоге происходит восстановление транспорта АТФ и оптимизация потребления кислорода в кардиомиоцитах и восстановление их функции.

Повышение содержания в крови γ -бутиробетаина, близкого по строению к ацетилхолину, способствует активации ацетилхолиновых рецепторов эндотелия сосудов и увеличению продукции оксида азота, что способствует вазодилатации, в том числе коронарных артерий, а также снижению агрегации тромбоцитов.

Показания

- ИБС, в т. ч. инфаркт миокарда (в составе комбинированного лечения).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированного лечения).
- Острое и хроническое нарушение кровоснабжения мозга.
- Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме.
- Снижение работоспособности, физическое перенапряжение (в т. ч. у спортсменов).
- Дистрофические поражения сетчатки, тромбоз центральной вены сетчатки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и опухолях головного мозга).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Редко — кожный зуд, диспепсия, тахикардия, возбуждение, аллергические реакции.

Дозировка и применение

При сердечно-сосудистых заболеваниях ▶

Назначают внутрь по 500–1000 мг в день или внутривенно по 5–10 мл на 1–2 приема. Курс лечения — 4–6 недель.

При нарушении мозгового кровообращения ▶

В острой фазе вводят внутривенно по 5 мл 1 раз в день в течение 10 суток, затем назначают внутрь

в дозе 500–1000 мг в день в течение 4–6 недель.

При хроническом нарушении кровообращения назначают внутрь в дозе 500–1000 мг в день в течение 4–6 недель. Возможно проведение повторных курсов 2–3 раза в год.

При алкогольной абстиненции ▶

Назначают внутрь по 500 мг 4 раза в день или внутривенно по 5 мл 2 раза в день в течение 7–10 суток.

При физической и умственной перегрузке ▶

Назначают в дозе 1000 мг в сутки на 2–4 приема в течение 10–14 дней. При необходимости через 2–3 недели курс повторяют.

Спортсменам рекомендуют принимать по 500–1000 мг 2 раза в день перед тренировками в течение 2–3 недель в период подготовки к соревнованиям и в течение 10–14 суток в период соревнований.

При поражении сетчатки ▶

Вводят ретробульбарно по 0,5 мл раствора в течение 10 суток.

■ Тиотриазолин

Тиотриазолин (Thiotriazolium)

| | |
|------------------|-------------------------------------|
| <i>Галичфарм</i> | Таблетки 100 мг |
| | 1 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| | 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |

Оказывает противоишемическое, антиоксидантное, мембраностабилизирующее и иммуномодулирующее действие. Усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Активирует антиоксидантную систему и тормозит процессы окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предупреждает прогрессивное угнетение сократительной функции сердца, стабилизирует и уменьшает соответственно зоны некроза и ишемии миокарда. Улучшает реологические свойства крови (активация фибринолитической системы).

Предупреждает гибель гепатоцитов, снижает степень их жировой инфильтрации и распространение центрлобулярных некрозов печени, способствует процессам регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен. Увеличивает количество синтеза и выделение желчи, нормализует ее химический состав.

Показания

- ИБС (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения и покоя, постинфарктный кардиосклероз, нарушение сердечного ритма), кардиомиопатия.
- Хронический гепатит различной этиологии, цирроз печени.

Применяют также для снижения гепатотоксичности некоторых препаратов.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при почечной недостаточности.

Во время беременности и в период лактации применяют, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода и ребенка. Не назначают детям младше 5 лет.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение**Внутривенно** ▶

При остром инфаркте миокарда и хроническом гепатите с выраженной активностью вводят медленно по 4 мл 2,5 % раствора (в разведении 200 мл 0,9 % раствором натрия хлорида) 3 раза в сутки в течение 5 дней, затем переходят на прием препарата внутрь.

Внутримышечно ▶

При стенокардии напряжения и покоя и постинфарктном кардиосклерозе, а также при хроническом гепатите минимальной и умеренной степени активности вводят по 2 мл 1 % раствора 3 раза в день в течение 20–30 суток.

Внутрь ▶

При стенокардии, постинфарктном кардиосклерозе, кардиомиопатии, а также при заболеваниях печени назначают взрослым по 100–200 мг 3–4 раза в сутки в течение 20–30 дней. При нарушениях ритма сердца — по 100–200 мг внутрь или сублингвально 3 раза в сутки.

Детям старше 5 лет назначают в дозе 10 мг/кг/сут на 3 приема.

■ Этилметилгидроксипиридина сукцинат**Мексикор (Mexicor)**

| | |
|----------------------|---------------------------------------|
| <i>Экофарминвест</i> | Капсулы 100 мг |
| | Р-р для инъекций 50 мг/мл ампулы 2 мл |

Комплексное соединение антигипоксанта сукцината и антиоксиданта эмоксипина, уменьшает ишемию миокарда и перекисное окисление липидов в миокарде, увеличивает синтез в миокарде АТФ и креатинфосфата, улучшает функциональное состояние и сократимость ишемизированного миокарда, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию.

Показания

Ишемическая болезнь сердца, включая острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз, профилактика осложнений атеросклероза.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

При приеме внутрь: сухость во рту, тошнота, диарея, *при длительном приеме* — метеоризм.

При внутривенном введении: металлический вкус, сухость во рту, першение в горле, дискомфорт в грудной клетке.

Другие: аллергические реакции (крапивница, отек Квинке).

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *карбамазепина, леводопы и бензодиазепиновых анксиолитиков*. Потенцирует эффекты *нитратов*.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Назначают по 100 мг 3 раза в день (4–5 мг/кг/сут), курс лечения — по 2 месяца 2 раза в год.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно или внутримышечно по 200 мг 2 раза в день в течение 5 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

При остром инфаркте миокарда назначают по 200 мг 3 раза в день внутривенно в течение 5 суток, затем переходят на внутримышечное введение в течение 9 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь в течение 3 месяцев. Описана возможность интракоронарного введения препарата в дозе 600 мг после восстановления кровотока. При рецидиве инфаркта курс парентерального введения препарата повторяют.

■ Эхинохром**Гистохром (Histochrom)**

| | |
|---|--|
| <i>Тихоокеанский институт биоорганической химии</i> | 1 % р-р для инъекций: ампула 5 и 10 мл |
|---|--|

Природное антиоксидантное средство со свойствами хелатора металлов переменной валентности. При проведении тромболизиса снижает риск развития реперфузионных осложнений, в т. ч. жизнеопасных сердечных аритмий, замедляет формирование очага некроза, способствует восстановлению функции левого желудочка.

Показания

Острый период инфаркта миокарда (вводят в сочетании с *тромболитиками* для предупреждения реперфузионных осложнений).

Применение в офтальмологической практике см. стр. 935.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Болезненность по ходу вены (обычно без развития флебита), окрашивает мочу в темно-красный цвет.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят 10 мл медленно (в течение 3 мин) в разведении 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, при необходимости введение повторяют капельно в разведении 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Глава 29

Антиаритмические средства

Действие антиаритмических средств обусловлено влиянием на каналы, которые контролируют ионные потоки через мембраны клеток миокарда. Препараты меняют форму потенциала действия и, соответственно, три основных электрофизиологических свойства кардиомиоцитов: скорость проведения, рефрактерность и автоматизм.

Внимание! Все антиаритмические средства обладают проаритмическим действием, которое опосредовано тем же механизмом, что и антиаритмическое. В ситуации, когда на фоне применения антиаритмического средства отмечено ухудшение течения сердечных аритмий, увеличение его дозы или добавление второго антиаритмического препарата может привести к смерти.

По механизму действия антиаритмические средства разделяют на четыре класса (по *Vaughan Williams, 1972*; даны в современной терминологии).

- I. Блокаторы быстрых натриевых каналов.
- II. Блокаторы симпатической стимуляции миокарда (β -блокаторы).
- III. Блокаторы калиевых каналов (удлиняют рефрактерный период без изменения скорости деполаризации, что позволяет прервать рециркуляцию возбуждения).
- IV. Блокаторы медленных кальциевых каналов (но не гидропиридинового ряда).

Действие *препаратов I класса* обусловлено так называемым «мембраностабилизирующим» эффектом: они вызывают блокаду быстрого натриевого тока и замедляют скорость проведения импульса. Эффект этих препаратов зависит от частоты сердечных сокращений.

✓ *Группа IA*: средства этой группы умеренно замедляют проведение и в умеренной степени увеличивают продолжительность потенциала действия и фазы реполяризации (**новокаинамид, хинидин, аймалин**).

✓ *Группа IB*: эти средства не замедляют проведения и вызывают укорочение потенциала действия и фазы реполяризации (**лидокаин, мексилетин, фенитоин**).

✓ *Группа IC*: средства этой группы вызывают выраженное замедление скорости проведения и незначительно удлиняют продолжительность потенциала действия и фазы реполяризации (**пропафенон, лаппаконитин** (аппаланин), **флекаинид, этацизин**).

По своим электрофизиологическим свойствам **морицизин** (этмозин) не относится ни к одной из трех подгрупп.

Препараты II класса — **β -блокаторы** (см. стр. 263) действуют как посредством адренергической блокады, так и за счет хинидиноподобного (мембраностабилизирующего) эффекта. Они уменьшают скорость

подъема потенциала действия без влияния на потенциал покоя и на продолжительность потенциала действия. β -Блокаторы замедляют проведение возбуждения по АВ соединению, не влияя на проведение по стволу и ножкам пучка Гиса. **Соталол** в дозе более 160 мг проявляет также свойства III группы.

Препараты III класса оказывают первичный адренергический эффект и, не влияя на мембраны, удлиняют продолжительность потенциала действия (**амиодарон, соталол, нибентан, ибутилид, дофетилид, кватернидин**). Препараты III группы различаются между собой по эффективности в отношении различных аритмий, поэтому не являются взаимозаменяемыми.

Препараты IV класса — блокаторы кальциевых каналов (**верапамил, дилтиазем**; см. стр. 276–277) селективно тормозят медленный трансмембранный ток ионов кальция и воздействуют, в основном, на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы.

В клинической практике чаще выделяют:

- ✓ средства, эффективные при суправентрикулярной аритмии — аденозин, ибутилид, дофетилид, нибентан, а также верапамил и дилтиазем (см. стр. 276–277) и сердечные гликозиды (стр. 219);
- ✓ средства, эффективные при желудочковой аритмии — лидокаин, мексилетин, кватернидин, фенитоин (противоэпилептический препарат, см. стр. 95; в настоящее время при сердечных аритмиях применяют редко);
- ✓ средства, эффективные при суправентрикулярной и желудочковой аритмии — амиодарон, новокаинамид, пропafenон, β -блокаторы (см. стр. 263), соталол, флекаинид, хинидин, аймалин (гилуритмал), лапаконитин (аллапинин), морацизин (этмозин), этацизин;
- ✓ средства, применяемые при брадиаритмии — атропин.

Предупреждение

При развитии сердечной тахикардии (ЧСС выше 150/мин) с артериальной гипотензией (систолическое АД менее 80 мм рт. ст.), расстройством сознания и отеком легких следует сразу переходить к кардиоверсии.

Средства, эффективные при суправентрикулярной тахикардии

Фибрилляция предсердий

Формы фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) представлены на схеме 29–1.

Выбор в пользу какой-либо одной стратегии лечения (контроль ЧСС или восстановление синусового ритма) окончательно не решен.

Основной метод *контроля ЧСС* — медикаментозная терапия.

Таблица 29–1. Препараты для неотложной терапии трепетания/мерцания предсердий (см. Предупреждение)

| Препарат | Дозировка и применение |
|---|--|
| Для контроля частоты сокращения желудочков | |
| Дигоксин | Нагрузочная доза внутривенно 0,75–1 мг в течение 2 ч, поддерживающая доза — 0,0625–0,25 мг/сутки внутрь |
| Верапамил | Внутривенно 5 мг в течение 2 мин, при отсутствии эффекта в течение 5 мин вводят еще по 5 мг каждые 5 мин до общей дозы 20 мг (10 мг для пациентов старше 60 лет или сопутствующей ИБС) |
| Дилтиазем | Внутривенно 20 мг в течение 2 мин, при отсутствии эффекта через 15 мин вводят 25 мг и налаживают инфузию со скоростью 5–15 мг/ч в течение суток |
| Эсмолол | Внутривенно 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем длительная инфузия со скоростью 0,05–0,2 мг/кг/мин |
| Пропранолол | Внутривенно 0,15 мг/кг |
| Метопролол | Внутривенно 2,5–5 мг в течение 2 мин, при необходимости повторно не более трех раз |
| Для восстановления синусового ритма | |
| Амиодарон* | Внутривенно 300 мг (5 мг/кг) в течение 20–120 мин, затем 900 мг (15 мг/кг) в течение суток |
| Флекаинид | Внутривенно 1,5–3 мг/кг в течение 10–20 мин (осторожно при ИБС и нарушении функции левого желудочка) |
| Пропафенон | Внутривенно 2 мг/кг в течение 15 мин, при необходимости — инфузия 1 мг/кг в течение 2 ч |
| Прокаинамид | Внутривенно 200–300 мг со скоростью 30–50 мг/мин, затем инфузия со скоростью 1–6 мг/мин максимально до общей дозы 17 мг/кг |
| Нибентан | Внутривенно 0,125 мг/кг в течение 3–5 мин, при необходимости вводят повторно через 15 мин в той же дозе |
| Ибутилид | Внутривенно 1 мг в течение 10 мин, при отсутствии эффекта в течение 10 мин вводят повторно 1 мг |

* В случае, если амиодарон не восстановит синусовый ритм, он помогает контролировать ЧСЖ.

1. У пациентов с персистирующей или постоянной формой мерцательной аритмии показан контроль ЧСС при помощи **β -блокаторов** или **блокаторов кальциевых каналов, замедляющих сердечный ритм** (верапамила, дилтиазема), можно в комбинации с **дигоксином** (комбинация

Схема 29–1. Формы фибрилляции предсердий по ACC/AHA/ESC 2006.

| | | |
|---|--|---|
| | Впервые выявленная | |
| Пароксизмальная (купируется самостоятельно) ^{1, 4} | | Персистирующая (не купируется самостоятельно) ^{2, 4} |
| | Перманентная (постоянная) ³ | |

¹ Эпизоды обычно длятся < 7 суток (в большинстве случаев < 24 ч)

² Эпизоды обычно длятся > 7 суток

³ Кардиоверсия была безуспешна или не проводилась

⁴ Могут рецидивировать

дигоксина с β-блокаторами эффективнее, чем с блокаторами кальция). При неэффективности можно назначить **амиодарон** внутрь.

- При отсутствии предвозбуждения при остром пароксизме мерцательной аритмии β-блокаторы или блокаторы кальция, замедляющие сердечный ритм, можно ввести внутривенно (осторожно при артериальной гипотензии и сердечной недостаточности; неотложную терапию при трепетании/мерцании предсердий смотри таблицу 29–1).
- У пациентов с мерцательной аритмией и сердечной недостаточностью при отсутствии дополнительных путей проведения показано внутривенное введение **дигоксина** и **амиодарона** (внутривенное введение амиодарона может быть полезно при неэффективности или противопоказаниях к применению других антиаритметиков).
- При наличии дополнительных путей проведения альтернативой электроимпульсной терапии счита-

ют внутривенное введение **прокаинамида** или **ибутилида**.

Препараты выбора для *медикаментозной кардиоверсии мерцательной аритмии* длительностью менее 7 дней согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC (2006) смотри таблицу 29–2; с этой же целью применяют отечественный препарат **нибентан**. При давности мерцательной аритмии > 7 дней доказана эффективность дофетилида, ибутилида и амиодарона.

Пропафенон и **флекаинид** можно применять с целью кардиоверсии в амбулаторных условиях (тактика «таблетки в кармане»); предварительно рекомендуют принять β-блокатор или блокатор кальциевых каналов (чтобы при трепетании предсердий не произошло значительного улучшения АВ проводимости с возрастанием ЧСС).

При восстановлении синусового ритма у пациентов, у которых мерцание предсердий сохранялось более 48 ч, для профилактики «нормализационной» *тромбоэмболии* назначают дополнительную терапию: при невысоком риске тромбоэмболии может быть достаточен прием **аспирина** (см. стр. 335), при повышенном риске назначают **непрямые антикоагулянты** (стр. 333). В случае возможности контроля за наличием тромба в полости сердца допустимо проведение короткого курса лечения **гепарином** (нефракционированным или низкомолекулярным; стр. 324).

Если методом выбора восстановления синусового ритма является *электроимпульсная терапия* (ЭИТ), предварительное применение **амиодарона**, **флекаинида**, **ибутилида**, **пропафенона** или **соталолола** могут повысить эффективность ЭИТ и уменьшить частоту развития рецидивов.

С целью *поддержания ритма* применяют **амио-**

Таблица 29–2. Рекомендации экспертов ACC/AHA/ESC (2006) по фармакологической кардиоверсии мерцательной аритмии длительностью не более 7 дней

| Лекарственное средство | Путь введения | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|----------------|--------------------|-------------------------|
| С доказанной антиаритмической эффективностью | | | |
| Дофетилид | Внутрь | I | A |
| Ибутилид | В/в | I | A |
| Пропафенон | Внутрь или в/в | I | A |
| Флекаинид | Внутрь или в/в | I | A |
| Амиодарон * | Внутрь или в/в | IIa | A |
| Менее эффективные или менее изученные средства | | | |
| Прокаинамид ** | В/в | IIb | B |
| Дизопирамид *** | В/в | IIb | B |
| Хинидин ** | Внутрь | IIb | B |
| Средства, которые не следует применять | | | |
| Дигоксин | В/в или внутрь | III | A |
| Соталол | В/в или внутрь | III | A |

* Амиодарон применяют, если нет необходимости в быстром восстановлении синусового ритма (оказывает отсроченное действие).

** Прокаинамид и хинидин менее приемлемы с точки зрения безопасности (но не эффективности).

*** Дизопирамид в настоящее время практически не применяют.

дарон, дофетилид, флекаинид, пропafenон или соталол (смотри схему 29-2).

Хинидин (нагрузочная доза 1200 мг за 24 ч до ЭИТ) способствует уменьшению количества разрядов и мощности энергии.

β-Блокаторы не повышают эффективность ЭИТ и не подавляют ранние и поздние рецидивы фибрилляции предсердий, но могут снижать вероятность развития подострых рецидивов фибрилляции предсердий.

Кроме того, **ингибиторы АПФ** и **антагонисты AT₁-ангиотензиновых рецепторов** снижают частоту рецидивов после восстановления синусового ритма. **Статины** также снижают риск рецидива после успешной ЭИТ.

Трепетание предсердий

Подход к лечению трепетания предсердий сходен с таковым при фибрилляции предсердий. При гемодинамически значимой тахикардии лечением выбора является ЭИТ, при отсутствии нарушения гемодинамики для восстановления ритма применяют катетерную или чреспищеводную электростимуляцию, ЭИТ или медикаментозную терапию: **дофетилид, ибутилид**, а также (в сочетании с препаратами, замедляющими АВ проведение: **β-блокаторами** и **блокаторами кальциевых каналов, замедляющими сердечный ритм**) **флекаинид, пропafenон** и **прокаионамид**.

Самым эффективным методом удержания синусового ритма считают катетерную абляцию. Из лекарственных средств применяют **дофетилид, амиодарон, соталол, флекаинид, хинидин, прокаинамид, пропafenон**.

Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия

У большинства пациентов при **суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (СПВТ)** синусовый ритм восстанавливается либо самостоятельно, либо после стимуляции *n. vagus* (например, путем надавливания на каротидный синус, при этом необходимо наблюдение за пациентом; эта манипу-

ляция может быть опасна при наличии ишемии миокарда, интоксикации гликозидами и у пожилых; может быть эффективна проба с натуживанием). При отсутствии эффекта от вагальной стимуляции средством выбора является **аденозин**. Он обладает очень коротким периодом полувыведения (8–10 с; удлиняется *дипиридамолом*), большая часть его побочных действий также кратковременна. У пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой вместо аденозина лучше применять **верапамил** (при отсутствии поражения клапанов сердца), за исключением больных, которым недавно применяли β-блокаторы, или если на ЭКГ выявлен широкий комплекс QRS (если только точно не установлен наджелудочковый характер аритмии). Могут быть эффективны также **пропafenон, новокаионамид, нибентан** и **этацизин**. Неотложная помощь при суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии представлена в таблице 29–3.

В случае стойкого нарушения ритма применяют электрическую кардиоверсию.

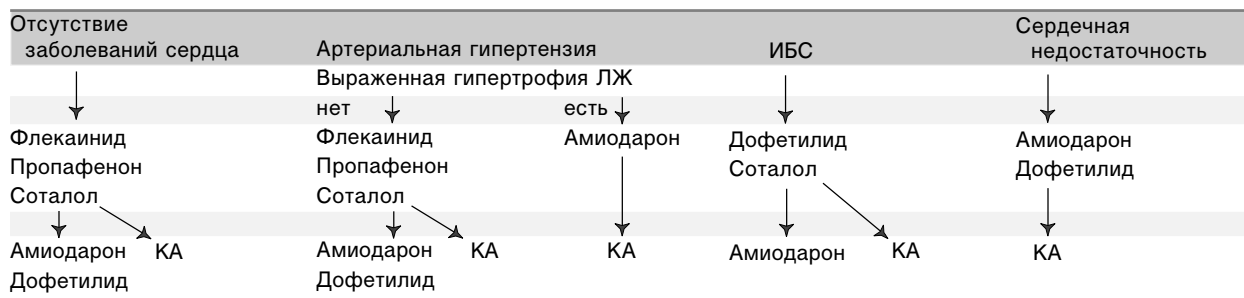
Для профилактики развития СВПТ эффективны **амиодарон, пропafenон, соталол, этацизин, лапаконитин** (аллапинин), а также **β-блокаторы** (см. стр. 263).

При пароксизме тахикардии при *синдроме WPW* (*предвозбуждения*) дигоксин и блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, так как они улучшают проводимость по дополнительным путям и учащают сердечный ритм. В этом случае препаратами выбора являются **флекаинид, ибутилид, прокаинамид** и **амиодарон**.

Основным методом профилактики является катетерная абляция, из лекарственных средств применяют **амиодарон, пропafenон, соталол, этацизин**.

При **сочетании СВПТ и блокады сердца** следует заподозрить интоксикацию гликозидами. В этом случае назначают **препараты калия** внутривенно или внутрь (уровень калия в крови следует поддерживать выше 4,5 ммоль/л). Используют также **верапамил** или **β-блокаторы**. Специфическую помощь при передозировке сердечных гликозидов см. стр. 221.

Схема 29-2. Антиаритмическая терапия для поддержания синусового ритма у пациентов с рецидивирующей пароксизмальной или постоянной формой фибрилляции предсердий (по ACC/AHA/ESC 2006).



КА – катетерная абляция.

Таблица 29–3. **Препараты для неотложной терапии СВПТ*** (см. Предупреждение, стр. 244)

| Препарат | Дозировка и применение |
|--------------|--|
| Аденозин** | Начальная доза внутривенно 6 мг, при отсутствии эффекта 12 мг с интервалом 2 мин дважды |
| Верапамил | Внутривенно 5 мг в течение 2 мин, при отсутствии эффекта в течение 5 мин вводят еще 5 мг каждые 5 мин до общей дозы 20 мг (10 мг для пациентов старше 60 лет или сопутствующей ИБС)*** |
| Дилтиазем | Внутривенно 20 мг в течение 2 мин, при отсутствии эффекта через 15 мин вводят 25 мг и налаживают инфузию со скоростью 5–15 мг/ч в течение суток |
| Нибентан**** | Внутривенно 0,125 мг/кг в течение 3–5 мин, при необходимости вводят повторно через 15 мин в той же дозе |
| Пропафенон | Внутривенно 2 мг/кг в течение 15 мин, при необходимости — инфузия 1 мг/кг в течение 2 ч |
| Прокаинамид | Внутривенно 200–300 мг со скоростью 30–50 мг/мин, затем инфузия со скоростью 1–6 мг/мин максимально до общей дозы 17 мг/кг*** |
| Амиодарон | Внутривенно 300 мг (5 мг/кг) в течение 20–120 мин, затем 900 мг (15 мг/кг) в течение суток |
| Дигоксин | Внутривенно 0,5 мг струйно медленно, затем по 0,25 мг каждые 4 ч до общей дозы 1,5 мг |
| Этацизин | Внутривенно 0,25–1 мг/кг струйно в течение 5–6 мин; возможно капельное введение 50–150 мг |

* Как правило, это тахикардия с узкими комплексами *QRS* (< 0,12 секунд); при наличии широких комплексов высок риск, что имеет место желудочковая тахикардия.

** При отсутствии аденозина вводят 1 мл 1 % раствора АТФ (10 мг) струйно, при отсутствии эффекта через 2 мин вводят повторно в дозе 20 мг.

*** При склонности к артериальной гипотензии вводят одновременно с фенилэфрином (мезатоном) 0,3–0,5 мл 1 % раствора.

**** Вводят только в условиях палаты интенсивной терапии.

Аденозин, ибутилид, дофетилид и нибентан представлены ниже; другие препараты, применяемые для лечения суправентрикулярной аритмии, см. **Средства, эффективные при суправентрикулярной и желудочковой аритмии** (стр. 252).

■ Аденозин

Аденокор (Adenocor)

Sanofi-Synthelabo 0,3 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Эндогенный нуклеозид, участвует во многих биохимических процессах. Стимулирует аденозиновые рецепторы в миокарде, что приводит к замедлению синусового ритма и АВ проведения. Оказывает эф-

фект при наджелудочковой тахикардии, замедляя проводимость и увеличивая рефрактерность АВ узла. Может обрывать пути повторного входа в АВ узле, понижает автоматизм синусового узла.

Оказывает также коронарорасширяющее действие. При медленной внутривенной инфузии может вызвать артериальную гипотензию. Характеризуется чрезвычайно коротким периодом полураспада — 10 с.

Показания

Препарат 1-го ряда при пароксизме суправентрикулярной тахикардии (в т. ч. при синдроме *WPW*).

Противопоказания

АВ блокада II–III степени и синдром слабости синусового узла (при отсутствии искусственного водителя ритма), гиперчувствительность, бронхиальная астма.

Осторожно применяют при стенокардии, нарушении сердечной проводимости, брадикардии, пороках сердца, перикардите, гиповолемии.

Неэффективен при пароксизме желудочковой тахикардии и трепетании / мерцании предсердий.

Побочные действия

Обычно преходящи: покраснение лица, дискомфорт в груди, одышка, головная боль, головокружение, парестезии, диплопия, нервозность, боли в горле, шее, нижней челюсти, потливость, тошнота, металлический вкус во рту, нарушение АВ проводимости, брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм (при наличии предрасположенности).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно болюсно (в течение 1–2 с) 6 мг, при отсутствии эффекта через 2 мин вводят повторно в удвоенной дозе (12 мг). Введение этой дозы при необходимости можно еще раз повторить. Некоторые пациенты реагируют на введение дозы 18 мг. При повторном рецидиве пароксизмальной тахикардии следует подумать о введении **верапамила** в качестве альтернативы.

После трансплантации сердца пациенты более чувствительны к действию аденозина, поэтому у них используют меньшую начальную дозу — 3 мг.

Детям вводят 50 мкг/кг. При необходимости дозу можно увеличивать на 50 мкг/кг через каждые 2 мин до максимальной 250 мкг/кг.

■ Ибутилид

Корверт (Corvert)

Pfizer 0,01 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

Проявляет эффекты антиаритмических средств III класса: блокирует К-каналы, замедляет реполяризацию, удлиняет длительность потенциала действия и повышает рефрактерность предсердий и желудочков.

В рекомендуемых дозах не оказывает значительного влияния на сердечный выброс и давление заклинивания в легочных капиллярах.

Показания

Трепетание / мерцание предсердий (для быстрого восстановления синусового ритма у пациентов с длительностью аритмии до 90 суток).

Внимание! У пациентов с длительностью сердечной аритмии свыше 2 суток требуется назначение антикоагулянтной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности применяют только по строгим показаниям, грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Обычно хорошо переносится. Возможно развитие брадикардии, АВ блокады (вплоть до III степени), артериальной гипотензии, застойной сердечной недостаточности, гипертензии, тошноты.

Может удлинять интервал QT, оказывает проаритмический эффект (способен ухудшить течение желудочковых аритмий).

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует комбинировать ибутилид с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT (антиаритмическими средствами Ia и III класса, фенотиазинами, полициклическими антидепрессантами, астемизолом и терфенадином).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Пациентам с массой тела более 60 кг вводят содержимое одного флакона (1 мг) в разведении в течение 10 мин, с массой тела менее 60 кг — 0,01 мг/кг. При отсутствии эффекта через 10 мин после окончания введения дозу можно повторить. За пациентом требуется наблюдение в течение не менее 4 ч (контролируют в первую очередь длительность интервала QT).

■ Дофетилид

Тикосин (Tikosyn)

Pfizer

Капсулы 0, 125, 0,25 и 0,5 мг

Проявляет свойства антиаритмического средства III класса, селективно блокируя калиевые каналы IKr, удлиняет длительность потенциала действия, замедляет реполяризацию. В клинически применяемых дозах не влияет на другие калиевые каналы (IKs, IK1), а также на натриевые каналы и на α- и β-адренорецепторы. Обладает узкой терапевтической широтой.

Показания

Мерцание / трепетание предсердий (восстановление и поддержание синусового ритма).

Противопоказания

Гиперчувствительность, удлинение интервала QT, выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

Не применяют одновременно с *циметидином*, *кетоконазолом*, *триметопримом* (а также с комбинированным препаратом *сульфаметоксазол/триметоприм*, или *ко-тримоксазол*) и *верапамилом*.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечные аритмии (особенно желудочковая тахикардия *torsade de pointes*), боли в области сердца, АВ блокада, брадикардия, обморок, ишемия мозга, остановка сердечной деятельности.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение сна, мигрень.

Другие: кашель, одышка, кожная сыпь, диарея, боли в животе, поражение печени, гриппоподобный синдром, отеки, парестезия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная рекомендуемая доза составляет по 0,5 мг 2 раза в день. При нарушении функции почек дозу уменьшают:

- при клиренсе креатинина 40–60 мл/мин доза составляет по 0,25 мг 2 раза в день
- 20–40 мл/мин — по 0,125 мг 2 раза в день
- при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин препарат отменяют.

■ Нибентан

Нибентан (Nibentan)

Верофарм

1 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Избирательно удлиняет потенциал действия, не меняя его остальные параметры, и уменьшает амплитуду калиевого тока задержанного выпрямления, не влияя на остальные калиевые токи. Не оказывает влияния на автоматизм синусового узла, предсердную и внутрижелудочковую проводимость, не снижает сократимость миокарда и не вызывает клинически значимое снижение АД. Введение препарата сопровождается появлением зубца U, снижением зубца T и удлинением интервала QT.

Показания

Наджелудочковые нарушения ритма (пароксизмы трепетания / мерцания предсердий, пароксиз-

мальная суправентрикулярная тахикардия). Лечение осуществляют в палатах интенсивной терапии при условии контроля ЭКГ в течение 12–24 ч.

Из-за аритмогенного эффекта нецелесообразно применение препарата у пациентов с экстрасистолией и пароксизмами неустойчивой желудочковой тахикардии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, брадикардия, удлинение интервала *QT*, гипокалиемия и гипомагниемия.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Сердечная аритмия (в т. ч. возникновение аритмии *torsade de pointes*), брадикардия, нарушение вкуса, головокружение, двоение в глазах, чувство «жара», першение в горле.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно 0,125 мг/кг (см. таблицу 29–4) в течение 3–5 мин. Действие наступает через 4–40 мин. Введение прекращают после восстановления синусового ритма или при значительном удлинении интервала *QT* (до 0,5 с). При необходимости возможно повторное введение нибентана через 15 мин в той же дозе.

Таблица 29–4. Расчет дозы нибентана в зависимости от массы тела пациента

| Масса тела, кг | Разовая доза, мг |
|----------------|------------------|
| 50 | 6,25 |
| 55 | 6,88 |
| 60 | 7,50 |
| 65 | 8,13 |
| 70 | 8,75 |
| 75 | 9,38 |
| 80 | 10,00 |
| 85 | 10,63 |
| 90 | 11,25 |
| 95 | 11,88 |
| 100 | 12,50 |
| 105 | 13,13 |
| 110 | 13,75 |
| 115 | 14,38 |
| 120 | 15,00 |

Средства, эффективные при желудочковой тахикардии

Препаратом первого ряда для лечения *желудочковой тахикардии* считают **лидокаин**. Он эффективен как для лечения желудочковой тахикардии, так и

для профилактики фибрилляции желудочков. Однако эффективность профилактического применения лидокаина с целью снижения смертности от фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда не доказана. У пациентов с сопутствующей сердечной или печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы лидокаина (во избежание передозировки). Препаратом 2-го ряда при гемодинамически стабильной желудочковой тахикардии считают **новокаиномид** (см. стр. 254). В случае сочетания желудочковой тахикардии с левожелудочковой недостаточностью или гипертрофической кардиомиопатией назначают **амиодарон** (см. стр. 252).

Мексилетин — препарат, близкий по строению и эффективности к лидокаину. В отличие от лидокаина, мексилетин можно как вводить парентерально, так и принимать внутрь. Побочные действия со стороны ЦНС и ЖКТ могут препятствовать назначению адекватных доз.

Новый препарат для лечения желудочковых нарушений ритма — **кватернидин**.

Для профилактики желудочковых нарушений ритма эффективны **амиодарон**, **пропафенон**, **соталол**, **лаптаконитин** (аллапинин), **этацизин** и **β -блокаторы** (см. стр. 263).

Морацизин (этмозин) назначают при желудочковых аритмиях, в т. ч. при упорной желудочковой тахикардии. Исследование *CAST* (1994) показало опасность применения препарата после перенесенного инфаркта миокарда с бессимптомной и малосимптомной желудочковой экстрасистолией, поэтому показания к применению морицизина ограничены желудочковой аритмией, представляющей угрозу жизни.

Особой формой желудочковой тахикардии является «*пируэтная*» *желудочковая тахиаритмия* (*torsade de pointes*), обусловленная удлинением интервала *QT*. При отсутствии медицинской помощи она может перейти в фибрилляцию желудочков и вызвать смерть. При развитии «пируэтной» тахикардии эффективно введение **магния сульфата** (даже при отсутствии гипомагниемии) в дозе 2 г внутривенно (в течение 2–3 мин) с последующей инфузией со скоростью 2–8 мг/мин (о препаратах магния сульфата см. стр. 192). Возможно также применение **β -блокаторов** (см. стр. 263; не **соталола**); при невысокой частоте сердечных сокращений используют искусственный водитель ритма (частоту искусственного водителя ритма устанавливают около 90 в минуту).

Лидокаин, **мексилетин** и **кватернидин** представлены ниже. Другие препараты, применяемые для лечения желудочковой аритмии, см. **Средства, эффективные при суправентрикулярной и желудочковой аритмии** (стр. 252).

Неотложная помощь при желудочковой тахикардии представлена в таблице 29–5.

Таблица 29–5. **Препараты для неотложной терапии желудочковой тахикардии** (см. Предупреждение, стр. 244)

| Препарат | Дозировка и применение |
|--------------|--|
| Лидокаин | Внутривенно болюсом 100 мг (1–1,5 мг/кг), затем капельно 1–4 мг/мин (через 10 мин можно повторить болюс 50 мг) |
| Новокаинамид | Внутривенно медленно 200–300 мг, затем капельно со скоростью 1–6 мг/мин максимально до общей дозы 17 мг/кг |
| Амиодарон | Внутривенно 300 мг (5 мг/кг) в течение 3 мин |
| Мексилетин | Внутривенно 100–250 мг медленно со скоростью 25 мг/мин, затем 250 мг в течение 1 ч и 250 мг — в течение 2 ч. Дальнейшая скорость введения — 0,5 мг/мин |
| Кватернидин | Внутривенно 1–1,5 мг/кг медленно (в течение 5–15 мин) |
| Пропафенон | Внутривенно 2 мг/кг в течение 15 мин, при необходимости инфузия 1 мг/кг в течение 2 ч |

■ Лидокаин

Ксилокаин (Xylocaine)

AstraZeneca 1 и 2 % р-р для инъекций: флаконы 20 и 50 мл

Лигнокаин (Lignocaine)

Ciech-Polfa 1 и 2 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 10 мл

Лидокаин (Lidocain)

Многие производители 2 % р-р для инъекций: ампула 2 мл
10 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Не влияет на скорость быстрой деполяризации, уменьшает автоматизм и активность эктопических очагов, угнетает диастолическую деполяризацию в волокнах Пуркинье. Кроме того, увеличивает проницаемость мембран для клеток калия, ускоряет процесс реполяризации и укорачивает потенциал действия. Не меняет возбудимость синоатриального узла, мало влияет на проводимость и сократимость миокарда (на фоне ишемии, гипокалиемии и ацидоза может значительно замедлить деполяризацию и скорость проведения). Гемодинамические эффекты лидокаина незначительны.

В качестве антиаритмического средства применяют парентерально.

Используют также в качестве средства для местной анестезии (см. стр. 174).

Показания

- Сердечная аритмия: препарат 1-го ряда при желудочковой тахикардии и экстрасистолии, в т. ч. в остром периоде инфаркта миокарда, в послеоперационном периоде при катетеризации сердца,

при фибрилляции желудочков и дигиталисной интоксикации. Вводят также при пароксизме желудочковой тахикардии неустановленной природы.

- Профилактика гемодинамической реакции на интубацию трахеи.

В настоящее время профилактически при остром инфаркте миокарда не назначают в связи с доказанным ухудшением прогноза (увеличение частоты асистолии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, судороги в анамнезе на лидокаин, синдром *WPW*, кардиогенный шок, слабость синусового узла, блокады сердца, тяжелые заболевания печени, миастения.

Осторожно применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Угнетение или возбуждение ЦНС, нервозность, эйфория, сонливость, головная боль, тошнота, шум в ушах, мышечные подергивания, тремор, дезориентация, судороги, нарушение сознания, остановка дыхания, синусовая брадикардия, нарушение проводимости, артериальная гипотензия, коллапс, злокачественная гипертермия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно 100 мг (1–1,5 мг/кг) в течение 30 с, затем налаживают инфузию со скоростью 4 мг/мин в течение 30 мин, 2 мг/мин — в течение 2 ч и 1 мг/мин — в течение следующих 12–24 ч. Дозу снижают при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности. Действие при внутривенном введении развивается быстро и длится в течение 10–20 мин, поэтому через 10 мин после введения первой нагрузочной дозы болюсное введение можно повторить в половинной дозе.

При рецидиве сердечной аритмии повторяют болюсное введение лидокаина в дозе 50 мг и увеличивают скорость инфузии на 1–2 мг/мин. Через 24–48 ч из-за риска кумуляции скорость инфузии снижают и контролируют концентрацию лидокаина в крови.

В менее острой ситуации вводят внутримышечно 2–4 мг/кг, при необходимости через 60–90 мин введение можно повторить.

Максимальная доза для взрослых при парентеральном введении — 300–400 мг/ч, максимальная суточная доза — 2 г.

Детям вводят внутривенно струйно медленно 1 мг/кг, при необходимости через 5 мин введение можно повторить до максимальной дозы 3 мг/кг. Скорость поддерживающей инфузии составляет 30 мкг/кг/мин, максимальная суточная доза — 4 мг/кг.

Для профилактики гемодинамической реакции на интубацию трахеи перед индукцией в наркоз вводят внутривенно 1,5 мг/кг.

■ Мексилетин

Мекситил (Mexitil)

Boehringer Капсулы 50 и 200 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 10 мл

Риталмекс (Ritalmex)

ICN Капсулы 200 мг

Близок по строению к лидокаину, подобно ему уменьшает скорость деполяризации и автоматизм, сокращает продолжительность потенциала действия и уменьшает эффективный рефрактерный период в волокнах Пуркинье, не влияя заметно на проводимость.

В отличие от лидокаина, эффективен при приеме внутрь.

Показания

Предупреждение и лечение желудочковой экстрасистолии и тахикардии, представляющих угрозу для жизни, в т. ч. после перенесенного инфаркта миокарда.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим местным анестетикам класса амидов), брадикардия (менее 50/мин), АВ блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, выраженная сердечная недостаточность, нарушение функции печени и почек, эпилепсия, психические заболевания.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Нервозность, бессонница, парестезии, головокружение, головная боль, мышечная дрожь, нарушение координации, судороги, расстройство зрения, боли в грудной клетке, периферические отеки, артериальная гипотензия, проаритмическое действие, тошнота, изжога, рвота, нарушение функции печени, лейкопения, тромбоцитопения, кожные высыпания.

Взаимодействие с другими препаратами

Рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, хлорамфеникол и изониазид снижают концентрацию мексилетина в крови, *фторхинолоны* — повышают.

При одновременном приеме мексилетин повышает концентрацию в крови *эуфиллина* и *лидокаина* (возможно проявление нейротоксичности лидокаина).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Первая доза составляет 200–400 мг, при недостаточном эффекте через 2–4 ч повторяют прием 300–400 мг. В дальнейшем интервалы между приемами должны составлять 6–8 ч. При отсутствии эффекта в течение не менее 3 суток и признаков токсичности дозу повышают. Максимальная суточная доза — 1200 мг (прием дозы более 750 мг/сутки связан с развитием серьезных побочных действий).

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (со скоростью 25 мг/мин) в дозе 100–250 мг под контролем ЭКГ, затем вводят 250 мг в течение 1 ч, еще 250 мг в течение 2 ч. Дальнейшая скорость инфузии составляет 0,5 мг/мин.

■ Кватернидин

Кватернидин (Quaternidin)

Фармавит 0,1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Угнетает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия и уменьшает выход калия из клетки, таким образом, удлинняет процесс реполяризации мембран и длительность эффективного рефрактерного периода желудочков сердца. Не оказывает отрицательного влияния на сократимость и проводимость миокарда, в незначительной степени влияет на гемодинамику.

Показания

Желудочковые аритмии, профилактика фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная гипотензия, кардиогенный шок, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла и АВ блокада II–III степени, синдром *WPW*, выраженная сердечная недостаточность, тяжелое нарушение функции печени и почек.

Назначают во время беременности и в период лактации, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода или ребенка. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Металлический привкус во рту, ощущение покалывания в языке, онемение слизистой оболочки полости рта, прилив тепла к лицу (проходят самостоятельно в течение 30 мин).

При превышении скорости введения или введении в положении сидя возможны головокружение, слабость, артериальная гипотензия (АД снижается на 10–20 мм рт. ст. и обычно нормализуется в течение 1 ч).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в разведении 20 мл воды для инъекций медленно (в течение 5–15 мин со скоростью не более 25 мг/мин) в дозе 1–1,5 мг/кг. Во время введения больной должен находиться в положении лежа. При исходно сниженном АД вводят дробно струйно или капельно в разведении 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Длительность действия при однократном введении — 8–12 ч (при необходимости вводят с интервалом не менее 12 ч до 5–6 раз).

Средства, эффективные при суправентрикулярной и желудочковой аритмиях

Флекаинид применяют как при наджелудочковых, так и при желудочковых нарушениях ритма. Не применяют при желудочковых нарушениях ритма с сопутствующими заболеваниями сердца.

Амиодарон чаще используют в ситуациях, когда другие антиаритмические средства противопоказаны или неэффективны. Он полезен при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, узловой и желудочковой тахикардии, трепетании / мерцании предсердий, а также при фибрилляции желудочков (назначают при безуспешности дефибрилляции).

Новокаинамид и **пропафенон** в настоящее время чаще применяют при желудочковой аритмии, однако эффективны при наджелудочковых аритмиях.

Хинидин более эффективен при наджелудочковых аритмиях, хотя может быть полезен и при желудочковых нарушениях ритма. Он обладает аритмогенным эффектом, а также может вызвать реакции гиперчувствительности и желудочно-кишечные расстройства.

Лапаконитин (аллапинин) и **этацизин** применяют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, в т. ч. при синдроме *WPW*.

β-Блокаторы (см. стр. 263) особенно эффективны при аритмиях, вызванных гиперкатехоламинемией. Их назначают при трепетании предсердий, особенно вызванном тиреотоксикозом (в комбинации с сердечным гликозидом) и суправентрикулярной тахикардии при инфаркте миокарда. **Соталол** (β-блокатор со свойствами антиаритмического препарата III класса) применяют для профилактики суправентрикулярной пароксизмальной аритмии; он эффективен также при желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии.

■ Флекаинид

Тамбокор (Tambocor)

| | |
|-----------|---|
| <i>ЗМ</i> | Таблетки 50 и 100 мг 1 % р-р для инъекций ампула 15 мл |
|-----------|---|

Флекаинид (Flecainide)

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|-----------------------------|----------------------|

Антиаритмическое средство IC класса.

Показания

АВ узловая реципрокная тахикардия, аритмии, связанные с наличием дополнительных путей проведения (например, синдром *WPW*), пароксизм мерцательной аритмии у пациентов без нарушения функции левого желудочка.

Желудочковые нарушения ритма.

Противопоказания

Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимый порок сердца.

Избегают применения при слабости синусового узла, нарушении АВ проведения, АВ блокаде II-III степени, длительной мерцательной аритмии (если не предполагают восстановление синусового ритма), а также при мерцательной аритмии после операций на сердце.

Осторожно назначают при нарушениях сердечной проводимости, при наличии водителя ритма (возможно повышение порога стимуляции), а также при нарушении функции почек и печени.

Не применяют при бессимптомных желудочковых нарушениях ритма.

Побочные действия

Тошнота, рвота, проаритмическое действие, одышка, нарушение зрения, *редко* — желудочно-кишечные расстройства, желтуха, АВ блокада, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, артериальная гипотензия, пневмонит, галлюцинации, психическая депрессия, судороги, периферическая нейропатия, парестезии, атаксия, дискинезия, головокружение, снижение слуха, уменьшение содержания клеток крови, фотосенсибилизация, сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Лечение начинают в стационаре. При желудочковой аритмии начальная доза составляет по 100 мг 2 раза в день (максимально 400 мг/сут в тяжелых случаях), через 3–5 дней дозу по возможности уменьшают.

При суправентрикулярной аритмии начальная доза — по 50 мг 2 раза в день, при необходимости дозу повышают максимально до 300 мг.

Внутривенно ▶

Вводят под контролем ЭКГ и имея под рукой средства для проведения реанимационных мероприятий. Доза составляет 2 мг/кг (максимально 150 мг), вводят ее в течение 10–30 минут, затем при необходимости налаживают инфузию со скоростью 1,5 мг/кг/ч в течение 1 ч, затем 0,1–0,25 мг/кг/ч в течение до 24 ч. Максимальная кумулятивная суточная доза 600 мг.

■ Амиодарон

Амиодарон (Amiodaron)

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 200 мг |
|-----------------------------|-----------------|

Амиокордин (Amiokordin)

| | |
|-------------|-----------------|
| <i>КРКА</i> | Таблетки 200 мг |
|-------------|-----------------|

Кардиодарон (Cardiodaron)

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 200 мг |
|-----------------------------|-----------------|

Кордарон (Cordaron)

| | |
|------------------------|--|
| <i>Sanofi-Winthrop</i> | Таблетки 200 мг 5 % р-р для инъекций: ампула 3 мл |
|------------------------|--|

Опакорден (Opacorden)

Polpharma Таблетки 200 мг

Ритмиодарон (Ritmiodaron)

ICN Таблетки 200 мг

Механизм действия обусловлен блокированием натриевых, калиевых и кальциевых каналов клеточных мембран кардиомиоцитов и неконкурентным препятствием эффектам стимуляции α - и β -адренергических рецепторов.

Увеличивает продолжительность потенциала действия предсердий и желудочков, удлиняет рефрактерный период, обеспечивает сердечную проводимость и снижает автоматизм синусового и АВ узла. Оказывает также антиангинальное действие, вызывая прямое расширение коронарных сосудов и уменьшение периферического сосудистого сопротивления, снижая частоту сердечных сокращений и уменьшая потребность миокарда в кислороде. При внутривенном введении проявляет отрицательный инотропный эффект.

Сложная фармакокинетика обуславливает длительный период насыщения. Кумулирует. Период полувыведения составляет от 2 недель до 3 месяцев.

Показания

- Опасные для жизни сердечные аритмии: желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (назначают при безуспешности дефибрилляции).
- Эффективен при любых видах сердечных аритмий: при предсердной и желудочковой экстрасистолии, синдроме *WPW*, трепетании / мерцании предсердий, аритмии на фоне коронарной недостаточности (в т. ч. стенокардии Принцметал) или миокардита Шагаса (эндемичного для Северной Америки протозойного миокардита).
- Желудочковые нарушения ритма на фоне застойной сердечной недостаточности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия, АВ блокада II–III степени и синдром слабости синусового узла (при отсутствии искусственного водителя ритма), выраженные нарушения проводимости, кардиогенный шок, нарушение функции щитовидной железы.

Не применяют во время беременности и у детей. В период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Побочные действия

Амиодарон вызывает побочные действия от слабо выраженных до опасных для жизни. Риск развития побочных действий повышается по мере увеличения продолжительности лечения.

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* проаритмическое действие (вплоть до развития «пируэтной» желудочковой тахикардии), брадикардия, артериальная гипотензия, асистолия.

- *Со стороны органов дыхания:* кашель, прогрессирующая одышка (может указывать на развитие пневмонита, альвеолита, фиброза легких), синдром острого повреждения легких (при внутривенном введении).
- *Со стороны ЖКТ:* тошнота, рвота, нарушение функции печени (при длительном применении; требует отмены препарата).
- *Со стороны нервной системы (редко):* головная боль, головокружение, шум в ушах, экстрапиримидные расстройства (тремор, атаксия), повышение внутричерепного давления, ночные кошмары, микроотслойка сетчатки, неврит зрительного нерва, периферическая нейропатия (при длительном применении; обратима после отмены препарата).
- *Со стороны щитовидной железы:* нарушение функции щитовидной железы (обусловлено высоким содержанием йода в препарате: 1 таблетка содержит около 20 мг йода, после ее метаболизма в организм поступает около 8 мг йода; препарат кумулирует в щитовидной железе; при длительном приеме требуется контроль уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ 2 раза в год). Развитие тиреотоксикоза требует отмены препарата и может сделать необходимым назначение **тиамазола** (смотри стр. 596). В случае развития гипотиреоза заместительную терапию можно проводить без отмены амиодарона. Изучается новый препарат амиодарона, не содержащий йода — **дронедарон** (Miltaq, *Aventis*).
- *Другие:* алопеция, эпидидимит, анемия, фотосенсибилизация, экзема (при длительном применении), аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Амиодарон является ингибитором ферментов системы цитохрома и вступает во взаимодействие со многими препаратами (этот эффект может сохраняться в течение нескольких недель и месяцев после применения амиодарона).

Амиодарон повышает концентрацию в крови следующих лекарственных средств:

- ✓ *лидокаина* (описано также для местной анестезии);
- ✓ *метотрексата* (описаны случаи токсичности);
- ✓ непрямым антикоагулянтов (требуется снижение дозы *варфарина* на 30–50 % и контроль протромбинового времени в течение первых 2–4 недель);
- ✓ *новокаинамида*;
- ✓ *пропранолола* и *метопролола* (возможно развитие брадикардии и снижения АД);
- ✓ *теофиллина*;
- ✓ *фенитоина*;
- ✓ *флекаида* (требуется снижение дозы на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$);
- ✓ *хинидина* (описано развитие смертельной аритмии; может быть необходимо снижение дозы

хинидина, однако есть описания хорошей переносимости хинидина при добавлении его к терапии амиодароном, что позволило перевести фибрилляцию предсердий в синусовый ритм);

✓ **циклоспорина.**

При одновременном применении амиодарона и клоназепама возможно проявление нейротоксичности (как следствия вызванного амиодароном гипотиреоза).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Предложено много схем приема амиодарона внутрь. При опасных для жизни желудочковых аритмиях насыщающая доза составляет 800–1600 мг/сутки на 1 или 2 приема (для улучшения переносимости дозы более 1 г/сутки ее следует делить на несколько приемов). С началом терапии амиодароном другие антиаритмические средства целесообразно постепенно отменить. Обычно период насыщения занимает 5–14 дней. При получении эффекта или проявлении побочных действий дозу уменьшают до 600–800 мг/сутки в течение 1 месяца. В дальнейшем поддерживающая доза составляет 100–400 мг/сутки.

В случае менее опасных для жизни сердечных аритмий для уменьшения побочных эффектов в первую неделю приема рекомендуемая доза составляет по 200 мг 3 раза в день, во второй неделе — по 200 мг 2 раза в день, затем переходят на поддерживающую дозу.

Выраженный антиаритмический эффект развивается через 7 дней после начала лечения, максимальный — через 15–30 дней. После прекращения лечения действие амиодарона сохраняется еще в течение 10–30 суток. Для срочного купирования приступа мерцательной аритмии (медикаментозная кардиоверсия) можно принять внутрь 30 мг/кг (синусовый ритм восстанавливается обычно через 6 ч).

Высшая суточная доза составляет 2,2 г.

Парентерально ▶

Внутривенная форма амиодарона не имеет преимуществ перед формами внутрь по скорости развития антиаритмического действия. Непосредственный эффект может быть связан с β-адренергической блокадой (удлинением рефрактерного периода в АВ узле).

Вводят 150 мг в течение 10 мин (15 мг/мин), затем 360 мг — в течение 6 ч (1 мг/мин) и 540 мг — в течение последующих 18 ч (0,5 мг/мин) до общей суточной дозы 1 г. Если через 24 ч потребность во внутривенном введении препарата сохраняется, продолжают инфузию со скоростью 0,5 мг/мин (720 мг/сутки). В дальнейшем переходят на прием амиодарона внутрь по следующей схеме: если длительность внутривенной инфузии составляла менее 1 недели, поддерживающую дозу внутрь определяют в 800–1600 мг/сутки, 1–3 недели — 600–800 мг/сутки, более 3 недель — 400 мг/сутки.

В более острой ситуации (при фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии с остановкой

кровообращения) можно ввести 300 мг внутривенно в течение 3 мин, при пароксизме суправентрикулярной тахикардии — 300 мг в течение 20–120 мин, затем вводят 900 мг в течение последующих 24 ч.

При развитии опасных для жизни сердечных аритмий в первые сутки острого инфаркта миокарда назначают внутривенно по 600 мг/сутки в первые 2 дня (в 1-й день вводят 300 мг в течение 5–15 мин, затем 300 мг в течение 1 ч), затем переходят на прием препарата внутрь в дозе 400 мг/сутки на 3–90-й день и 200 мг/сутки — на 91–180-й день.

■ Новокаинамид (прокаинамид)

Новокаинамид (Novocainamide)

| | |
|----------------------|--|
| <i>Многие</i> | Таблетки 250 мг |
| <i>производители</i> | 10 % р-р для инъекций: ампула 5 мл и 10 мл |

Тормозит быстрый вход ионов натрия, снижает скорость деполяризации и рефрактерный период, замедляет наступление фазы реполяризации, удлиняет интервал QT. Угнетает также проведение импульса по предсердиям, АВ узлу и желудочкам, удлиняет рефрактерный период предсердий, подавляет автоматизм синусового узла и эктопический автоматизм. Обладает отрицательным инотропным, вагolitическим и вазодилатирующим эффектом, что способствует развитию тахикардии и артериальной гипотензии. Из-за короткого периода полувыведения внутрь принимают через каждые 3–4 ч.

Терапевтическая концентрация в крови составляет 3–6 мкг/мл, токсическая — более 8 мкг/мл.

Показания

- Препарат 2-го ряда (после лидокаина) при желудочковой тахикардии со стабильной гемодинамикой.
- Наджелудочковая тахикардия (трепетание предсердий, суправентрикулярная тахикардия, пароксизмы мерцательной аритмии), пароксизмальная тахикардия по механизму *re-entry*.
- Мерцательная аритмия и суправентрикулярная тахикардия при синдроме *WPW*.

Противопоказания

Гиперчувствительность, АВ блокада и блокада ножек пучка Гиса, дигиталисная интоксикация, сердечная недостаточность, нарушение функции почек и печени, системная красная волчанка, бронхиальная астма, миастения.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, асистолия (при быстром внутривенном введении), тошнота, рвота, диарея (при приеме внутрь), волчаночноподобный синдром (при длительной терапии, обычно проходит после отмены препарата), гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, агранулоцитоз (при длительном приеме; описаны смертельные слу-

чаи), головокружение, депрессия, сонливость, психотические расстройства с продуктивной симптоматикой, аллергические реакции.

Может удлинять интервал *QT*, оказывает проаритмический эффект (с развитием «пируэтной» желудочковой тахикардии).

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном приеме с *амиодароном*, *триметопримом* и *циметидином* (но не *ранитидином*) концентрация в крови новокаинамида повышается.

Алкоголь снижает концентрацию новокаинамида в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная доза составляет по 250–500 мг каждые 3–6 ч. Высшая суточная доза 4 г.

В настоящее время внутрь практически не применяют.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно 200–300 мг медленно со скоростью 30–50 мг/мин под контролем ЧСС и АД. При склонности к артериальной гипотензии одновременно вводят **фенилэфрин** (мезатон) в дозе 0,3–0,5 мл 1 % раствора. Для сохранения терапевтической концентрации препарата в крови после болюсного введения налаживают внутривенную инфузию со скоростью 1–6 мг/мин до общей дозы не более 17 мг/кг.

Внутримышечно назначают 50 мг/кг/сутки на введения через каждые 3–6 ч.

■ Пропафенон

Пропанорм (Propanorm)

Pro.Med Таблетки 150 мг

Пропастад (Propastad)

Stada Таблетки 150 и 300 мг

Ритмонорм (Rytmonorm)*

Abbott Таблетки 150 и 300 мг
0,35 % р-р для инъекций: ампула 20 мл

* Торговое название в некоторых странах Западной Европы – **Аритмол (Arythmol)**.

Блокирует быстрые натриевые каналы, умеренно снижая скорость деполяризации, обладает также мембраностабилизирующим действием на миокардиоциты, местноанестезирующим действием, свойствами β-блокатора и блокатора кальциевых каналов.

Снижает интенсивность реполяризации и замедляет проведение в предсердиях, АВ узле и особенно в системе Гиса-Пуркинью. При наличии дополнительных путей удлиняет их рефрактерный период и полностью блокирует проведение как в anterogradном, так и в retrogradном направлении. Удлиняет рефрактерный период в АВ узле и желудочках.

Кроме того, оказывает отрицательное инотропное действие, повышает давление в правом пред-

сердии, легочной артерии и давление заклинивания легочных капилляров. Увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, сопротивление легочных сосудов и снижает сердечный индекс. β-Блокирующие свойства проявляются в высоких дозах снижением максимальной частоты сердечных сокращений при физической нагрузке.

Показания

Упорная желудочковая экстрасистолия, угрожающая жизни желудочковая тахикардия. Может быть эффективен при наджелудочковой тахикардии и мерцательной аритмии (в т. ч. при синдроме *WPW*).

Противопоказания

Кардиогенный шок, рефрактерная сердечная недостаточность, синусовая брадикардия, слабость синусового узла, выраженная артериальная гипотензия, нарушение сердечной проводимости (синусовая и АВ блокада II–III степени, блокада ножек пучка Гиса), миастения, бронхообструктивный синдром, нарушение функции печени и почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение внутрижелудочковой проводимости, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, сердцебиение, АВ блокада, расширение комплекса *QRS*, редко — удлинение интервала *QT* и проаритмический эффект (у пациентов с исходными заболеваниями сердца).

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, слабость, нарушение эмоциональной сферы, потеря памяти, нечеткость зрения, экстрапиримидные нарушения, спутанность сознания, кома, судороги.

Со стороны ЖКТ: нарушение вкуса, анорексия, запор, диспепсия, повышение уровня трансаминаз, холестаза.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, остановка дыхания.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, появление антинуклеарных антител, геморрагический диатез, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения.

Другие: электролитные нарушения, импотенция, кожная сыпь, зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

Фенобарбитал, *фентоин* и *рифампицин* снижают концентрацию пропафенона в крови; *хинидин* и *циметидин* повышают ее.

Пропафенон может увеличить концентрацию в крови *дигоксина*, *пропранолола*, *теофиллина*, *циклоспорина* и *дизопирамида*, а также потенцирует действие *варфарина*.

Одновременное применение пропafenона и ритонавира противопоказано.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 150 мг 3 раза в день, в дальнейшем можно ее увеличить с интервалом в 3 дня до 225 мг 3 раза в день и по 300 мг 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза — 1200 мг.

Для купирования пароксизма мерцательной аритмии можно принять однократно 600 мг.

Детям назначают 10–20 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно струйно до 2 мг/кг в течение 15 мин, затем можно наладить инфузию 1 мг/кг в течение 2 ч. Существуют другие схемы применения препарата:

- ✓ 1 мг/кг струйно в течение 5 мин, затем 1 мг/кг медленно в течение 2 ч;
- ✓ 1 мг/кг струйно в течение 5 мин, при необходимости повторяют введение в дозе 0,5 мг/кг в течение 15 мин, при отсутствии эффекта назначают внутрь 900 мг/сутки в течение 2 суток.

■ Соталол

Сотагексал (Sotahexal)

Hexal Таблетки 80 и 160 мг
1 % р-р для инъекций: ампула 4 мл

Соталекс (Sotalex)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 80 и 160 мг

Неселективный β-блокатор, в высоких дозах блокирует калиевые каналы. Применяют, в основном, в качестве антиаритмического средства; оказывает эффект также при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и портальной гипертензии, субаортальном гипертрофическом стенозе, при треморе и алкогольной абстиненции, способствует купированию симптомов тиреотоксикоза и паники.

Изменяет потенциал действия в предсердиях и желудочках, вызывает дозозависимое удлинение интервала QT, что делает его похожим на антиаритмические препараты III класса (в дозе не менее 160 мг). Оказывает отрицательное инотропное действие.

Показания

Аритмии, особенно желудочковые (фибрилляция желудочков, рефрактерные желудочковые тахикардии, желудочковая тахикардия); профилактика пароксизмов мерцательной аритмии и суправентрикулярной тахикардии, в т. ч. после аортокоронарного шунтирования; аритмии при синдроме *WPIW*; тахикардия у больных тиреотоксикозом.

Противопоказания

Гиперчувствительность, клинически значимая сердечная недостаточность, АВ блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии искусственного водителя ритма), кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, синусовая брадикардия менее 50 ударов/мин.

Осторожно назначают пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, при феохромоцитоме.

Во время беременности применяют по показаниям (отменяют за 2–3 дня до родов). Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Брадикардия, усугубление сердечной недостаточности, периферические отеки, артериальная гипотензия, проаритмическое действие («пируэтная» желудочковая тахикардия; риск выше у пациентов с гипокалиемией и гипомagnesемией), бронхоспазм, синдром Рейно, импотенция, депрессия, раздражительность, нарушение сна, утомляемость, головокружение, сухость во рту, диарея, повышение в крови уровня триглицеридов, нарушение углеводного обмена, лейкопения, эозинофилия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 80 мг 2 раза в день, при необходимости повышают ее до 240–320 мг/сутки на несколько приемов. Дозу увеличивают с интервалами в 2–3 дня. С увеличением дозы возрастает риск развития побочных действий.

Максимально допустимая доза при угрожающих жизни аритмиях составляет 640 мг/сутки, по другим показаниям — 480 мг/сутки.

Внутривенно ▶

Для купирования желудочковых и наджелудочковых тахикардий (например, при тиреотоксикозе) вводят 40 мг (максимально 1,5 мг/кг в течение 5–15 мин), продолжительность действия после внутривенного введения составляет 90–120 мин. По достижении клинического эффекта через 1 ч можно перейти на прием препарат внутрь.

■ Хинидин

Кинидин Дурулес (Kinidin Durules)

AstraZeneca Таблетки 250 мг хинидина бисульфата (эквивалентно 200 мг хинидина)

Хинипэк

Фармапэк Таблетки 200 мг хинидина сульфата

Алкалоид коры хинного дерева, правовращающий изомер хинина. Обладает прямым кардиотропным действием: угнетает автоматизм клеток во-

дителя ритма, снижает скорость проведения импульсов и возбудимость миокарда. Кроме того, увеличивает длительность рефрактерного периода и продолжительность потенциала действия, а также оказывает умеренное холинолитическое и α -адреноблокирующее действие (снижает тонус блуждающего нерва и вызывает вазодилатацию и рефлекторную тахикардию).

Продолжительность действия сульфата хинидина составляет 4–6 ч, хинидина бисульфата — до 12 ч.

Кумулирует, оказывает прямое кардиотоксическое действие (особенно в дозе более 2,4 г/сутки). Терапевтическая концентрация в крови — 2–7 мкг/мл.

Внимание! Применение хинидина сопряжено с риском развития тяжелых побочных действий. Для исключения острой непереносимости (проявляется головокружением, повышением температуры тела, отеком Квинке, астматическим приступом, потерей сознания, коллапсом, остановкой дыхания) первоначально принимают тест-дозу хинидина 200 мг.

В качестве реакций гиперчувствительности возможно также поражение печени (включая гранулематозный гепатит). В случае развития необъяснимой лихорадки и повышения активности в крови печеночных ферментов хинидин следует немедленно отменить. При назначении хинидина необходим контроль функции печени в течение первых 4–8 недель лечения.

Хинидин может вызвать развитие тяжелой сердечной аритмии, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. В случае появления на ЭКГ расширения комплекса QRS на 50 %, удлинения интервалов QT и PR, появления частых полиморфных желудочковых экстрасистол хинидин следует немедленно отменить. При использовании хинидина в дозе более 2 г необходим частый ЭКГ контроль.

Хотя хинидин снижает риск рецидива пароксизма мерцания предсердий после восстановления синусового ритма, его использование может привести к повышению смертности.

Показания

Суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная суправентрикулярная и желудочковая тахикардия, пароксизмальный предсердно-желудочковый (узловой) ритм, пароксизм или постоянная форма мерцательной аритмии, трепетание предсердий.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Полная АВ блокада (при отсутствии искусственного водителя ритма), блокада ветвей пучка Гиса, внутрижелудочковая блокада, аберрантные ритмы.
- Кардиогенный шок.
- Тромбоцитопеническая пурпура на фоне приема хинина или хинидина в анамнезе.

Осторожно применяют при неполной АВ блокаде, синдроме врожденного удлинения интервала

QT, эпизодах аритмии *torsade de pointes* в анамнезе, дигиталисной интоксикации, выраженной сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, миокардите, при бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких, миопатии, глаукоме, аденоме предстательной железы, инфекционных заболеваниях с лихорадкой, при гипертрихозе и псориазе.

Не назначают во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмогенный эффект (аритмия типа *torsade de pointes*, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), артериальная гипотензия, синусовая тахикардия.

Со стороны ЖКТ: потеря аппетита, диарея, рвота, гастралгия, горький вкус во рту, гепатит.

Другие: головокружение, обморок, волчаночно-подобный синдром, анемия, тромбоцитопения, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Хинидин является ингибитором ферментов системы цитохрома и может повысить концентрацию в крови многих лекарственных средств:

- ✓ *амантадина*;
- ✓ *β -блокаторов* (описано для атенолола, метопролола, пропранолола и тимолола);
- ✓ *варфарина* (может быть необходимо снижение дозы);
- ✓ *галоперидола*;
- ✓ *декстрометорфана*;
- ✓ *дигитоксина* (снижают его дозу на 30–70 %) и *дигоксина* (дозу снижают наполовину);
- ✓ *дизопиридама*;
- ✓ *недеполяризирующих и деполяризирующих миорелаксантов*;
- ✓ *новокаиамида* и его активного метаболита;
- ✓ *пропафенона* (однако указанную комбинацию с успехом применяют в клинике);
- ✓ *трициклических антидепрессантов* (описано для имипрамина и дезипрамина);
- ✓ *флекаида*.

Амилорид повышает проаритмическое действие хинидина (возможно, за счет синергичной блокады натриевых каналов).

Одновременное назначение хинидина и *верапамила* может вызвать артериальную гипотензию, брадикардию, желудочковую тахикардию и АВ блокаду.

Хинидин препятствует превращению метилморфина (*кодеина*) в морфин и снижает его анальгетический эффект.

Препараты, влияющие на концентрацию хинидина в крови, представлены в таблице 29–6.

Таблица 29–6. Препараты, влияющие на концентрацию хинидина в крови

| Препараты, повышающие концентрацию хинидина в крови | Препараты, снижающие концентрацию хинидина в крови |
|---|--|
| Амиодарон (комбинацию амиодарона и хинидина с успехом применяют в клинике, однако имеются сообщения о развитии смертельной аритмии) | Барбитураты Нифедипин (при этом концентрация нифедипина может повыситься) |
| Антациды (возможно, за счет снижения рН-зависимой почечной экскреции; преимущество отдают алюминий-содержащим антацидам) | Рифампицин Сукральфат Фениитоин |
| Ацетазоламид | |
| Дилтиазем | |
| Кетоконазол | |
| Ритонавир ¹ (одновременное применение противопоказано) | |
| Циметидин ¹ (одновременного применения избегают; эффект сохраняется в течение 48 ч после отмены циметидина) | |
| Эритромицин ¹ (рекомендуют назначать другой антибиотик) | |

¹Применения избегают.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для выявления гиперчувствительности первоначально принимают пробную дозу 200 мг.

При суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолии принимают по 200–300 мг 3–4 раза в день.

При суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии назначают по 400–600 мг 3–4 раза в день до купирования приступа.

При пароксизме мерцания / трепетания предсердий принимают 400 мг однократно, затем по 200 мг каждые 2–3 ч до купирования пароксизма или достижения дозы 1 г. При хорошей переносимости и рецидиве пароксизма первую дозу можно повысить до 600 мг. Высшая разовая доза — 4 г. Перед приемом хинидина необходимо назначить **сердечный гликозид**.

Поддерживающая доза составляет по 200–300 мг 3–4 раза в день. При недостаточном эффекте хинидина возможна его комбинация с **β-блокатором**.

Детям назначают по 6 мг/кг (или 180 мг/м²) до 5 раз в день.

Доза *Хинидина Дурулес* (препарата с замедленным высвобождением) для купирования пароксизма тахикардии — по 2–5 таблеток утром и вечером, для поддерживающей терапии — по 2 таблетки 2 раза в день.

■ Аймалин (гилуритмал)

Аймалин (Ajmalin)

| | |
|----------------------|---|
| Многие производители | Таблетки 50 мг 2,5 % раствор для инъекций ампула 10 мл |
|----------------------|---|

Алкалоид раувольфии змеевидной. Снижает возбудимость и сократимость миокарда, автоматизм синусного узла, АВ и внутрижелудочковую проводимость, удлиняет рефрактерный период, подавляет активность эктопических очагов возбуждения. Может усилить коронарный кровоток, оказывает отрицательный инотропный эффект и умеренное адренолитическое действие. Антиаритмическое действие при внутривенном введении развивается через 10–30 мин, при внутримышечном введении — через 30–60 мин, после приема внутрь — через 1 ч; продолжительность действия — 5–6 ч.

Показания

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (в т.ч. при синдроме *WPII*), пароксизмальная желудочковая тахикардия, пароксизм трепетания / мерцания предсердий, интоксикация гликозидами, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые нарушения АВ и внутрижелудочковой проводимости, склеротические и воспалительные изменения миокарда, артериальная гипотензия, выраженная сердечная недостаточность.

Осторожно применяют в остром периоде инфаркта миокарда.

Побочные действия

Общая слабость, артериальная гипотензия, тошнота, рвота; при внутривенном введении — ощущение жара.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно струйно в дозе 50 мг в течение 2–4 мин или капельно; повторно вводят через 15–30 минут.

Внутримышечно вводят 50 мг через каждые 3–4 ч. Высшая суточная доза при парентеральном введении — 200 мг.

Внутрь ▶

Обычная доза — по 50–100 мг 3–4 раза в сутки.

■ Лаппаконитин

Аллапинин (Allapininum)

| | |
|-------|----------------|
| ВИЛАР | Таблетки 25 мг |
|-------|----------------|

Алларитмин (Allaritmin)

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| Новосибирский завод медпрепаратов | Таблетки 25 мг |
|-----------------------------------|----------------|

Гидробромид алкалоида из травы аконита белого. Не угнетает сократительную способность сердца, не влияет на артериальное давление и не угнетает автоматизм синусового узла.

Показания

Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, трепетание / мерцание предсердий, желудочковая и суправентрикулярная тахикардия (в т. ч. при синдроме *WPW* и инфаркте миокарда).

Противопоказания

Гиперчувствительность, АВ блокада и синдром слабости синусового узла (при отсутствии искусственного водителя ритма), сердечная недостаточность, выраженная недостаточность функции почек и печени.

Во время беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные действия

Головокружение, головная боль, гиперемия кожных покровов, аллергические реакции, синусовая тахикардия, нарушение сердечной проводимости.

Синусовую тахикардию можно предупредить назначением **β -блокатора**.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 25 мг 3–4 раза в день (при необходимости дозу повышают до 50 мг 3–4 раза в день). Максимальная суточная доза — 300 мг.

■ Морацизин

Этмозин (Aetmozinum)

Многие Таблетки 25, 50 и 100 мг
производители

Производное фенотиазина, стабилизирует мембраны, укорачивает II и III фазы реполяризации, снижает потенциал действия и уменьшает длительность эффективного рефрактерного периода, замедляет синоатриальную и АВ проводимость.

Способен вызвать повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений. Оказывает также коронаролитическое, спазмолитическое и М-холинолитическое действие.

Показания

Желудочковая тахикардия, выраженная желудочковая экстрасистолия (не является препаратом 1-го ряда), наджелудочковая тахикардия (в т. ч. синдром *WPW*), пароксизм мерцательной аритмии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, АВ блокада, блокада ножек пучка Гиса, слабость синусового узла, кардиогенный шок, инфаркт миокарда, артериальная гипотензия.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек.

Не применяют во время беременности, в период лактации (следует отказаться от грудного вскармливания) и у детей.

Побочные действия

Чаще всего развиваются эффекты со стороны ЦНС и ЖКТ: головная боль, головокружение, тремор, дизартрия, нистагм, галлюцинации, амнезия, атаксия, нарушение координации, шум в ушах, тошнота, диспептические расстройства.

Возможны также артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, проаритмическое действие, тромбоз, кашель, бронхоспазм, остановка дыхания, гипотермия, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Морацизин может потенцировать эффект *варфарина* (механизм неизвестен), а также снижать действие *дилтиазема* (отмечено повышение частоты развития побочных действий при совместном приеме) и *теофиллина*.

Циметидин может повысить концентрацию морацизина в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 600–900 мг/сутки на 3 приема. Действие начинается через 2 ч после приема, достигает максимума через 6 ч и продолжается до 10–24 ч. Интервалы между повышением дозы должны составлять 3 дня. При печеночной недостаточности дозу уменьшают (до 600 мг и ниже).

■ Этацизин

Этацизин (Aethacizin)

Многие Таблетки 50 мг
производители 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Производное фенотиазина, близок по строению и фармакокинетике к флекаиниду.

Показания

Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, трепетание / мерцание предсердий, желудочковая и суправентрикулярная тахикардия (в т. ч. при синдроме *WPW*).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная брадикардия (ЧСС менее 45 ударов/мин), синоатриальная блокада II степени, АВ блокада II–III степени, полная блокада ножек пучка Гиса, выраженная недостаточность кровообращения, кардиогенный шок. Не применяют при выраженном нарушении функции почек и печени.

Побочные действия

Головокружение, головная боль, нарушение аккомодации, слабость, тошнота, *редко* — диплопия.

Аритмогенное действие этацизина уменьшают одновременным назначением **β -блокатора**.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 50 мг 3 раза в день, при недостаточном эффекте дозу повышают до 50 мг 4 раза в день.

Внутривенно ▶

Вводят в дозе 0,25–1 мг/кг струйно в течение 5–6 мин (со скоростью не более 10 мг/мин) под контролем АД и ЭКГ до устранения нарушений ритма или общей дозы 1 мг/кг. Возможно капельное введение (50–150 мг в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида).

Средства, эффективные при брадиаритмии

При частоте сердечных сокращений менее 50/мин вводят **атропин**, при отсутствии эффекта следует использовать искусственный водитель ритма. При неэффективности атропина и невозможности проведения электрокардиостимуляции можно использовать внутривенное введение **зуфиллина** в дозе 240–480 мг. Может быть эффективна внутривенная инфузия **адреналина** (см. стр. 229).

При наличии β -блокады с симптомами артериальной гипотензии, отека легких и снижения сердечного выброса препараты выбора – **ингибиторы фосфодиэстеразы** (милринон, эноксимон; смотри стр. 223). Можно наладить внутривенную инфузию **добутамина** (см. стр. 228) с начальной скоростью 10 мкг/кг/мин, при необходимости скорость введения увеличивают. При отсутствии эффекта вводят **глюкагон** внутривенно струйно 50 мкг/кг, затем налаживают его внутривенную инфузию со скоростью 1–5 мг/ч.

■ Атропин

Атропина сульфат (*Atropini sulfatis*)

Многие 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
производители

М-холинолитик, повышает частоту сердечных сокращений и улучшает проводимость в пучке Гиса. Оказывает также спазмолитическое действие, уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных и потовых желез.

При местном применении в глазной практике вызывает мидриаз и циклоплегию.

Показания

Брадикардия, АВ блокада, остановка кровообращения.

Назначают также в качестве спазмолитического средства в гастроэнтерологии, при бронхоспазме, а также для устранения спазмогенного действия **морфина** (см. стр. 34).

Применение в анестезиологии см. стр. 152, в офтальмологии — стр. 929, при отравлении фосфорорганическими соединениями — стр. 938.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия между алкалоидами белладонны), глаукома (особенно закрытоугольная), обструктивные заболевания кишечника и мочевыводящих путей, паралитическая кишечная непроходимость, токсический мегаколон, язвенный колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, миастения *gravis*.

Во время беременности назначают по строгим показаниям. При применении у кормящих женщин возможно проявление токсичности у детей, а также снижение лактации.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, утрата осязания.

Со стороны зрения: паралич аккомодации, мидриаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ишемия миокарда.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, ксеростомия, атония кишечника, запор.

Со стороны мочевыводящей системы: атония мочевого пузыря.

Взаимодействие с другими препаратами

Уменьшает действие *холиномиметических* и *антихолинэстеразных средств*. Уменьшает ваготонические побочные эффекты наркотических средств (*морфина*).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При брадикардии и остановке кровообращения вводят внутривенно взрослым 0,5–1 мг, при отсутствии эффекта повторяют введение в той же дозе каждые 5 мин до общей дозы 3 мг или повышения частоты сердечных сокращений до 60/мин. При отсутствии венозного доступа препарат вводят эндотрахеально.

Детям младше 1 года назначают по 20–40 мкг/кг через каждые 2–5 мин, но не более 3 раз; детям старше 1 года — по 10–20 мкг/кг (минимально 0,1 мг) через каждые 2–5 мин (не более 3 раз).

Глава 30

Адреноблокаторы

Адренергические блокаторы понижают тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы. Различают:

- α -Адреноблокаторы — неселективные (фентоламин) и селективные (празозин и его аналоги), действующие только на постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Неизбирательной α -адренолитической активностью обладают также алкалоиды спорыньи и некоторые антипсихотические средства — производные фенотиазина: **хлорпромазин** (аминазин), и бутирофенона: **галоперидол**, **дроперидол**.
- β -Блокаторы — неселективные и селективные β_1 -адреноблокаторы.
- Препараты смешанного действия, блокирующие одновременно α - и β -адренорецепторы.

α -Адренергические блокаторы

Неселективные α -адреноблокаторы

■ Фентоламин

Регитин (Regitine)

Novartis Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 5 мг (+ 25 мг маннитола)

Фентоламин (Phentolamine)

Многие Таблетки 25 мг
производители

Неселективный блокатор постсинаптических α_1 -адренорецепторов, в меньшей степени блокирует пресинаптические α_2 -рецепторы. Снижает периферическое сосудистое сопротивление; рефлекторная симпатическая стимуляция при этом в некоторой степени повышает сердечный выброс (фентоламин был первым вазодилататором, который применяли в клинической практике при хронической сердечной недостаточности, однако в настоящее время по этому показанию его практически не используют). Таким образом, фентоламин снижает АД в положении лежа и стоя, улучшает кровообращение органов брюшной полости, слизистых и кожи; кроме того, стимулирует гладкую мускулатуру ЖКТ и выработку соляной кислоты в желудке, блокирует серотониновые рецепторы и способствует высвобождению гистамина из тучных клеток.

Оказывает быстрый, но кратковременный эффект; при длительном применении отмечено снижение клинической эффективности и развитие тахикардии. При развитии тахикардии и для предупреждения развития тахифилаксии фентоламин целесообразно комбинировать с **β -блокаторами**.

Показания

- Феохромоцитома: профилактика и лечение гипертонического криза до и во время операции.
- Гипертонический криз, вызванный отменой **клонидина** (клофелина), **пропранолола** и других антигипертензивных средств или приемом тираминсодержащих продуктов на фоне лечения неселективными **ингибиторами МАО**.
- Профилактика и лечение некроза кожи после попадания под кожу **норадреналина**.

Противопоказания

Артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, кардиогенный шок, гиперчувствительность.

Осторожно применяют у больных гастритом и язвенной болезнью, а также бронхиальной астмой.

Беременным назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердечная аритмия, инфаркт миокарда, острая, продленная или ортостатическая гипотензия.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, обострение течения язвенной болезни.

Другие: прилив крови к лицу, головокружение, заложенность носа.

Дозировка и применение

Для парентерального введения 5 мг растворяют в 1 мл стерильной воды для инъекций.

Для профилактики гипертонического криза при феохромоцитоме ▶

Внутримышечно вводят 5–10 мг за 1–2 ч до операции по поводу феохромоцитомы. При необходимости повторяют введение по 2,5–5 мг каждые 2–4 ч.

У детей разовая доза составляет 1 мг.

Внимание! После удаления феохромоцитомы возможно резкое снижение АД. Следует быть готовым к проведению массивной инфузионной терапии и введению **норадреналина** или **допамина**.

Для лечения гипертонического криза при феохромоцитоме ▶

Вводят внутривенно в дозе 2–5 мг, действие начинается немедленно и длится в течение 15–30 мин. Повторяют введение по мере необходимости. Пожилые пациенты более чувствительны к действию фентоламина.

Для лечения некроза и отслойки кожи ▶

5–10 мг фентоламина (у детей 100–200 мкг/кг) в разведении 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида вводят в область попадания адреномиметика под кожу не позднее чем через 12 ч. Для профилактики добавляют 10 мг фентоламина на каждый литр раствора, содержащего норадреналин.

Внутрь ▶

Назначают по 25 мг 3–4 раза в день после еды.

Селективные α_1 -адреноблокаторы

Избирательная блокада α_1 -адренорецепторов вызывает периферическую вазодилатацию (в большей степени объемных венозных сосудов) и уменьшение периферического сосудистого сопротивления и венозного притока к сердцу без значительного повышения частоты сердечных сокращений. Таким образом, α_1 -адреноблокаторы снижают АД (в большей степени диастолическое), уменьшают пред- и постнагрузку на миокард и уменьшают его потребность в кислороде. Они также благоприятно влияют на липидный обмен и не влияют на обмен глюкозы и мочевой кислоты (у больных сахарным диабетом способствуют нормализации гликемии).

Блокада α_1 -адренорецепторов простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря вызывает увеличение их просвета без снижения функции детрузора, что благоприятно влияет на мочеиспускание у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т. ч. феохромоцитомы), в виде монотерапии или в комбинации с **диуретиками** или **β -адреноблокаторами**.
- Симптоматическая доброкачественная гиперплазия простаты (см. стр. 489).

В настоящее время не применяют при хронической сердечной недостаточности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, сердечная недостаточность на фоне аортального и митрального стеноза, тампонады сердца и констриктивного перикардита, тромбоэмболия легочной артерии.

Избегают применения у беременных и кормящих женщин (грудное вскармливание следует прекратить), безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Астения, пелена перед глазами, головокружение, головная боль, сонливость, усталость, заложенность носа, тошнота, задержка жидкости, периферические отеки, сердцебиение, антихолинергические эффекты, ретроградная эякуляция. *Редко* — недержание мочи.

Встречается эффект «первой дозы»: развитие обморока, постуральной гипотензии, иногда с потерей сознания, чаще через 30–90 мин после приема начальной дозы или при быстром увеличении дозы, добавлении другого антигипертензивного препарата или β -блокатора (например, пропранолола), а также после употребления алкоголя.

При применении **празозина** может развиваться как ранняя (через 4–5 суток), так и поздняя толерант-

ность (через 12 месяцев постоянного приема), что требует увеличения дозы. Для преодоления тахифилаксии можно сделать перерыв в лечении в течение 5–7 суток.

Взаимодействие с другими препаратами

Другие *антигипертензивные средства* (за исключением *клонидина*) потенцируют действие α_1 -адреноблокаторов и повышают риск развития обморока.

Индометацин снижает антигипертензивный эффект **празозина** (не отмечено подобного взаимодействия при совместном приеме **доксазозина** и *других НПВС*).

При одновременном применении **празозина** и других *антигипертензивных средств* описано развитие импотенции.

■ Доксазозин

Артезин (Artezine)

Валента Таблетки 2 и 4 мг

Доксазозин (Doxazosin)

Многие Таблетки 1, 2 и 4 мг

производители

Зоксон (Zoxon)

Lechiva Таблетки 1, 2 и 4 мг

Камирен (Kamiren)

KRKA Таблетки 1, 2 и 4 мг

XL — таблетки ретард 4 мг

Кардура (Cardura)

Pfizer Таблетки 1, 2 и 4 мг

XL — таблетки ретард 4 и 8 мг

Тонокардин (Tonokardin)

Pliva Таблетки 2 и 4 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза при артериальной гипертензии составляет 1 мг 1 раз в день, увеличивают ее постепенно (через 1–2 недели) до 2 мг, затем до 4–8 мг. Максимальная суточная доза при лечении артериальной гипертензии — 16 мг на 1 прием. Гипотензивный эффект развивается через 1–2 ч после приема, достигает максимума через 5–6 ч и длится сутки. Нарушение функции печени приводит к удлинению эффекта.

Таблетки ретард принимают по 4 мг 1 раз в день, при необходимости через 4 недели переходят на прием 8 мг 1 раз в день.

■ Празозин

Празозин (Prasosin)

Многие Таблетки 0,5 и 1 мг

производители

Польпрессин (Polpressin)

Polpharma Таблетки 1, 2 и 5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза при артериальной гипертензии составляет по 1 мг 2–3 раза в день (первую дозу при-

нимают перед сном для профилактики обморока). Пик гипотензивного эффекта развивается через 1–4 ч, длительность действия — до 10 ч. Дозу повышают постепенно до обычной терапевтической 6–15 мг/сутки, разделенной на 2–3 приема. Максимальная суточная доза — 20 мг (в особых случаях — 40 мг).

Применение празозина в виде монотерапии артериальной гипертензии ограничено из-за его способности увеличивать объем циркулирующей крови вследствие задержки жидкости. При добавлении к празозину **диуретика** или **β-блокатора** дозу празозина уменьшают до 1–2 мг 3 раза в день.

■ Теразозин

| | |
|--|--------------------------|
| Корнам (Kornam) <i>Lek</i> | Таблетки 2 и 5 мг |
| Сетегис (Setegis) <i>Egis</i> | Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг |
| Хайтрин (Hytrin) <i>Abbott</i> | Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг |

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза при артериальной гипертензии составляет по 1 мг перед сном (для профилактики обморока), затем медленно увеличивают дозу в зависимости от АД до 1–5 мг/сутки на 1 прием. Максимальная суточная доза — 20 мг. Гипотензивный эффект наступает быстро, достигает максимума через 1–2 ч и длится сутки.

β-Адренергические блокаторы

β-Адреноблокаторы оказывают специфическое блокирующее влияние на эффекты, связанные со стимуляцией адренергических систем. **Антигипертензивный эффект** обусловлен уменьшением сердечного выброса, подавлением высвобождения ренина в почках, повышением чувствительности барорецепторов, блокадой пресинаптических β-рецепторов, регулирующих высвобождение норадреналина из окончаний синаптических мембран, а также влиянием на ЦНС.

β-Адреноблокаторы вызывают отрицательный хроно- и инотропный эффекты, а также перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных очагов. Таким образом, они оказывают выраженное **антиангинальное действие** за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде. **Небиволол** обладает также вазодилатирующим действием аналогично нитратам.

Механизм **антиаритмического действия** связан с устранением аритмогенных симпатических влияний на проводящую систему сердца и с торможением гетерогенного автоматизма и скорости распространения возбуждения через АВ узел. β-Блокаторы менее эффективны, чем препараты I

класса (см. стр. 243), в лечении суправентрикулярной тахикардии и мало эффективны для лечения аритмии, связанной с синдромом *WPW*. Их чаще назначают при желудочковых нарушениях ритма, возникающих при физических нагрузках и стрессе, а также при ишемии миокарда, тиреотоксикозе, «пируэтной» желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*; они способны укорачивать интервал *QT*) и при передозировке сердечных гликозидов. β-Блокаторы недостаточно эффективны при желудочковых нарушениях ритма, возникающих в состоянии покоя.

Некоторые препараты оказывают только антагонистическое действие на β-рецепторы, другие проявляют одновременно некоторое стимулирующее (агонистическое) влияние на эти рецепторы, то есть обладают *собственной (внутренней) симпатомиметической активностью*. Препараты, лишенные такой активности, благодаря блокаде β₁-адренорецепторов сердца, оказывают отрицательный хроно- и инотропный эффекты. Препараты с внутренней симпатомиметической активностью (**пиндолол**, **бопиндолол**, **окспренолол**, **ацебутолол**) не оказывают значительного влияния на частоту и силу сердечных сокращений или даже несколько стимулируют сердечную деятельность, поэтому их можно назначать при более редком пульсе.

Пропранолол и, в меньшей степени, **пиндолол**, **бетаксоллол**, **ацебутолол** и **проксодолол** обладают *мембраностабилизирующим* (хинидиноподобным, или местноанестезирующим) действием, однако этот эффект проявляется в более высоких дозах, чем те, которые обычно применяют в клинической практике.

Неселективные β-адреноблокаторы действуют одновременно на β₁-рецепторы, расположенные в миокарде, и на β₂-рецепторы бронхов и сосудов, что может стать причиной развития бронхоспазма и повышения периферического сосудистого сопротивления. Селективные β₁-адреноблокаторы влияют, в основном, на адренорецепторы миокарда, однако в больших дозах теряют свою кардиоселективность.

Целипролол обладает свойствами β₂-агонистов и не вызывает ухудшения функции легких. Отдельно выделена группа β-блокаторов, действующих также на α-адренорецепторы (препараты с так называемым «гибридным» действием; см. стр. 272).

В настоящее время открыты β₃-адренорецепторы, которые располагаются на мембранах адипоцитов и реализуют стимулирующее действие катехоламинов на липолиз и термогенез. Известно, что из применяемых в настоящее время β-блокаторов **пиндолол** является антагонистом β₃-рецепторов и наименее показан у больных с ожирением и сахарным диабетом.

На основании растворимости в воде и жирах различают три группы β-блокаторов:

1 жирорастворимые (липофильные): пропранолол, тимолол, окспренолол, метопролол, бетаксоллол, небиволол, лабеталол, карведилол;

- 2 водорастворимые (гидрофильные): надолол, соталол, атенолол, проксодолол, целипролол;
3 жиро- и водорастворимые: пиндолол, бопиндолол, бисопролол, ацебутолол.

Липофильные β -блокаторы быстро и полностью (более 90 %) всасываются в ЖКТ, обычно метаболизируются в печени (80–100 %), в связи с чем разовые дозы и кратность приема приходится снижать при снижении функции печени (например, при циррозе) и снижении печеночного кровотока (сердечная недостаточность, пожилой возраст). Курение ослабляет гипотензивный эффект липофильных препаратов.

Липофильные β -блокаторы имеют короткий период полувыведения и должны назначаться не реже 2–3 раз в сутки (иногда до 4–6 раз), но в настоящее время появились продленные формы липофильных препаратов (пропранолол ретард, метопролол ретард, окспренолол ретард), которые можно принимать 1 раз в сутки.

Липофильные β -блокаторы проникают через гематоэнцефалический барьер и могут вызвать побочные действия со стороны ЦНС (сонливость, депрессию, общую слабость, галлюцинации, кошмарные сновидения).

Гидрофильные β -блокаторы не полностью (20–30 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ и в малой степени метаболизируются в печени (0–20 %). Экскретируются преимущественно почками с мочой в неизменном виде (40–70 %) или в виде метаболитов. Период полувыведения гидрофильных препаратов по сравнению с липофильными более продолжительный (6–24 ч). Он увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации (при почечной недостаточности и у пожилых), что требует снижения дозы и кратности приема.

Жиро- и водорастворимые препараты имеют два пути элиминации: печеночный метаболизм и почечная экскреция (40–60 % препарата метаболизируется в печени, остальное количество выводится с мочой в неизменном виде). При тяжелой недостаточности функции почек и печени дозы этих препаратов следует уменьшить в 1,5–2 раза.

Фармакокинетические характеристики липофильных и гидрофильных β -блокаторов представлены в таблице 30–1, классификация β -блокаторов представлена в таблице 30–2.

Показания

- β -Блокаторы — препараты выбора для лечения артериальной гипертензии (за исключением **соталола**); возможна комбинация с препаратами других групп (например, с **диуретиками**; см. стр. 299). Для лечения гипертонического криза применяют **пропранолол**, **эсмолол**, **лабеталол** и **проксодолол**.
- Длительное лечение стенокардии — **пропранолол**, **надолол**, **тимолол**, **окспренолол**, **метопролол**,

атенолол, **бетаксолол**, **бисопролол**, **небиволол**, **ацебутолол**, **карведилол**, **проксодолол**, **целипролол**.

- Острый инфаркт миокарда — **пропранолол**, **тимолол**, **метопролол**. Назначают пациентам со стабильной гемодинамикой; лечение следует начинать как можно раньше.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия — **пропранолол**, **пиндолол**, **метопролол**, **атенолол**.
- Сердечная аритмия — **пропранолол**, **надолол**, **соталол** (смотри стр. 256), **окспренолол**, **метопролол**, **атенолол**, **ацебутолол**, **эсмолол**, **проксодолол**.
- Застойная сердечная недостаточность — **метопролола сукцинат**, **бисопролол**, **карведилол**, а также **небиволол** (у лиц старше 70 лет).
- Феохромоцитома — **пропранолол**, **надолол**, **пиндолол** (дополнительное средство к α -адреноблокаторам для купирования тахикардии и других симптомов рефлекторной стимуляции β -рецепторов), **эсмолол** и **лабеталол** (при гипертоническом кризе).
- Портальная гипертензия — **пропранолол**, **надолол**, **атенолол**.
- Тиреотоксикоз (назначают в качестве симптоматических средств) — **пропранолол**, **надолол**, **метопролол**, **эсмолол**.

Таблица 30–1. Фармакокинетические характеристики липофильных и гидрофильных β -блокаторов

| Показатель | Липофильный | Гидрофильный |
|--|-----------------------------|--------------------|
| Абсорбция | Хорошая | Плохая |
| Пресистемный метаболизм | Выражен | Не выражен |
| Биодоступность | Низкая | Высокая |
| Связь с белками | Высокая | Незначительная |
| Влияние индукторов микросомального окисления | Есть | Нет |
| Эффект накопления при заболеваниях печени | Есть | Нет |
| Проникновение через ГЭБ | Умеренное | Слабое |
| Центральные эффекты | Выражены | Отсутствуют |
| Путь элиминации | Печеночная биотрансформация | Почечная экскреция |
| Период полувыведения | Короткий | Длительный |
| Индивидуальная вариабельность концентрации | Высокая | Низкая |

- Профилактическое лечение при мигрени — **пропранолол, надолол, тимолол, метопролол, атенолол** (см. стр. 36–37).
- Тремор (не связанный с паркинсонизмом) и острые симптомы паники — **пропранолол, окспренолол**.
- Купирование острых вазомоторных симптомов у женщин в перименопаузе — **пропранолол**.

Применение β -блокаторов в офтальмологической практике см. стр. 922.

Противопоказания

Синусовая брадикардия, АВ блокада II–III степени, кардиогенный шок, гиперчувствительность. Неселективные β -адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме и бронхообструктивном синдроме.

Не применяют при застойной сердечной недостаточности (кроме **метопролола** и **бисопролола**), недостаточности периферического и мезентериального артериального кровоснабжения, при артериальной гипотензии, а также при бронхообструктивном синдроме. Соблюдают осторожность при сахарном диабете (преимущество имеют кардиоселективные β -блокаторы).

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Безопасность применения β -блокаторов во время беременности не установлена. Следует избегать их назначения в I триместре беременности (тормозят физическое развитие плода); во II и III триместрах применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Предпочтение следует отдавать кардиоселективным β_1 -блокаторам с внутренней симпатомиметической активностью и антагонизмом к α -адренорецепторам. За 2–3 дня до родов желательно препарат отменить. Новорожденного наблюдают на предмет выявления брадикардии, гипогликемии и апноэ, гипотермии, олигурии; при длительной терапии β -блокаторами возможно снижение

веса ребенка. Эффекты β -блокады могут сохраняться у новорожденного в течение 72 ч.

Грудное вскармливание при приеме β -блокаторов следует прекратить.

Безопасность применения у детей не установлена. Возможно назначение **пропранолола** внутрь (**не внутривенно!**).

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, АВ блокада, остановка сердца, нарушение сократительной способности миокарда, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, нарушение периферического кровообращения (в т. ч. синдром Рейно, «перемежающаяся хромота»), тахикардия, сердечная аритмия. У пациентов со стенокардией Принцметал возможно развитие приступа болей.

Со стороны ЦНС: слабость, головокружение, головная боль, депрессия, периферическая нейропатия, парестезии, нервозность, сонливость или нарушение сна, нарушение концентрации внимания и памяти, изменение поведения. Побочные действия со стороны ЦНС характерны для липофильных β -блокаторов (**пропранолола**, **бисопролола**, **лабеталолола**, **карведилола**, в меньшей степени для **метопролола**, **окспренолола**, **эсмолола**, **ацебутолола** и **целипролола**).

Со стороны обмена веществ: нарушение липидного обмена (повышение уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, снижение концентрации ЛПВП), у больных сахарным диабетом возможно скрадывание ранних симптомов гипогликемии (тахикардии, изменения АД). Неселективные β -блокаторы могут вызвать инсулин-индуцированную гипогликемию, которая менее характерна для кардиоселективных средств и **целипролола**.

Со стороны ЖКТ: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, анорексия, запор или диарея, сухость во рту, изжога, мезентериальный тромбоз, ишемический колит, ретроперитонеальный фиброз, гепатомегалия,

Таблица 30–2. Классификация β -блокаторов

| β -Блокаторы | | | | Характеристика | |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Неселективные | | Селективные | | α и β -Блокаторы | |
| Без ССА | С ССА | Без ССА | С ССА | | |
| Пропранолол Тимолол | Окспренолол | Метопролол Бетаксолол Небиволол | | Лабеталол Карведилол | Липофильность |
| Надолол Соталол ¹ | | Атенолол | | Проксодолол Целипролол | Гидрофильность |
| | Пиндолол Бопиндолол | Бисопролол | Ацебутолол | | Липо- и гидрофильность |
| | | Эсмолол | | | Препарат ультракороткого действия |

ССА — собственная симпатомиметическая активность.

¹Соталол рассмотрен в главе Антиаритмические средства (см. стр. 256)

острый панкреатит, повышение активности в крови печеночных ферментов и концентрации билирубина.

Со стороны органов дыхания: бронхоспазм (чаще при применении неселективных средств), кашель, одышка, ринит, синусит. Побочные действия со стороны органов дыхания не характерны для **целипролола**.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, не тромбоцитопеническая и тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения.

Другие: ухудшение течения миастении, сексуальные расстройства, снижение либидо, импотенция, дизурия, никтурия, задержка мочи, почечная недостаточность, кожная сыпь, нарушение зрения, птоз.

Предупреждение

Внимание! Резкая отмена препарата может привести к стенокардии и инфаркту миокарда.

Отмену постоянно принимаемого β -блокатора следует проводить постепенно (в течение 1–2 недель) во избежание ухудшения течения ишемической болезни сердца.

Взаимодействие с другими препаратами

Блокаторы кальциевых каналов обладают синергизмом с β -блокаторами, особенно в отношении снижения сердечной сократимости. Факторы риска: исходное снижение функции левого желудочка, нарушение АВ проводимости и внутривенный путь введения препаратов. При необходимости комбинации преимущество имеют кардиоселективные β -блокаторы.

Негидропиридиновые блокаторы кальция (верапамил, дилтиазем) не должны назначаться вместе с β -блокаторами из-за риска развития выраженной брадикардии.

β -Блокаторы усиливают действие *варфарина*.

Соблюдают осторожность при одновременном применении β -блокаторов и *инсулина* (преимущество имеют кардиоселективные препараты).

β -Блокаторы повышают концентрацию в крови *лидокаина* с развитием токсичности (взаимодействие более характерно для **пропранолола**, возможно для **надолола** и менее вероятно для **метопролола**, **атенолола** и **пиндолола**).

Возможно усиление действия *мапротилина*.

При одновременном использовании β -блокаторов (**пропранолола** и **окспренолола**) и метилдопы описано развитие гипертонического криза.

Комбинация β -блокаторов и *празозина* повышает риск развития постуральных реакций.

β -Блокаторы могут замедлить выведение *теофиллина*; описан также фармакологический антагонизм (преимущество имеют кардиоселективные β -блокаторы).

Карведилол может повысить концентрацию в крови *дигоксина*, способствует появлению брадикардии, но развития тяжелых побочных действий не отмечено.

Лабеталол может повысить терапевтическое и токсическое действие *имипрамина*.

Лекарственные средства, потенцирующие или ослабляющие действие β -блокаторов, представлены в таблице 30–3.

Таблица 30–3. Лекарственные средства, влияющие на действие β -блокаторов

| Лекарственные средства, потенцирующие действие β -блокаторов | Лекарственные средства, ослабляющие действие β -блокаторов |
|--|--|
| Амиодарон (возможно снижение АД и развитие брадикардии; описано для пропранолола и метопролола) | Ампициллин (для атенолола) Антациды, содержащие соли алюминия (интервал должен быть более 2 ч) |
| Галоперидол (комбинации с пропранололом избегают из-за выраженного фармакологического синергизма) | Барбитураты (может быть необходимо повышение дозы) |
| Гидралазин (отмечено для пропранолола , кроме препаратов с замедленным высвобождением; возможно для метопролола и окспренолола) | НПВС (описано для ибупрофена, индометацина, пироксикама и напроксена; избегают одновременного применения; не отмечено для сулиндака) |
| Дилтиазем | Рифампицин (описано для бисопролола , метопролола , пропранолола ; может быть необходимо значительное повышение дозы; восстановление метаболизма происходит в течение 3–4 нед после отмены рифампицина) |
| Ингибиторы MAO (возможно развитие выраженной брадикардии; описано для метопролола и надолола) | Салицилаты (в т. ч. аспирин) |
| Пропафенон | Сульфинпиразон |
| Тиамины (антитиреоидные средства) — описано для пропранолола и метопролола , в меньшей степени для препаратов, которые выводятся преимущественно почками: атенолола , соталолола | |
| Фенотиазины (отмечается фармакологический синергизм, может быть необходимо снижение дозы) | |
| Флувоксамин (описано для пропранолола и метопролола) | |
| Хинидин (описано для атенолола , метопролола , пропранолола и тимолола) | |
| Холинолитики (повышают биодоступность) | |
| Циметидин (описано для пропранолола и метопролола , не отмечено для надолола и пиндолола) | |

Неселективные β -адреноблокаторы

Пропранолол не имеет внутренней симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующим действием. **Соталол** и **тимолол** не имеют внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. **Пиндолол**, **бопиндолол** и **окспренолол** обладают внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью.

Надолол и **бопиндолол** относятся к препаратам длительного действия (их можно принимать 1 раз в день).

В отличие от других β -блокаторов, **надолол** не снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Кроме того, он обладает гидрофильностью и вызывает меньше побочных действий со стороны ЦНС.

Соталол применяют в качестве антиаритмического средства (см. Антиаритмические средства, стр. 256). **Тимолол** используют также местно при глаукоме.

■ Пропранолол

Анаприлин (Anaprilin)

Многие
производители Таблетки 10 и 40 мг

Обзидан (Obsidan)

Schwarz Таблетки 40 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула
5 мл

Пропранолол (Propranolol)

Многие
производители Таблетки 10, 40, 80 и 160 мг

Неселективный β -блокатор без внутренней симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующим эффектом и оказывает антиаритмическое действие. Вызывает побочные действия со стороны ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет по 40 мг 2 раза в день или по 1 капсуле ретард 80 мг 1 раз в день. Применяют в виде монотерапии или в сочетании с диуретиком. Дозу повышают постепенно, для достижения полного терапевтического эффекта может потребоваться от нескольких дней до нескольких недель. Обычная поддерживающая суточная доза составляет 120–240 мг, максимальная — 640 мг. Дозы, превышающие 320 мг/сутки, чаще вызывают развитие выраженных побочных действий.
- При стенокардии назначают по 80–320 мг/сутки на 2–4 приема.
- При инфаркте миокарда назначают по 180–240 мг/сутки на 2–4 приема. Сопутствующая артериальная гипертензия или стенокардия могут потребовать более высоких доз.

- При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии назначают по 20–40 мг 3–4 раза в день до еды и на ночь. Иногда требуются большие дозы — до 160 мг 3 раза в день.

- При сердечных аритмиях назначают по 10–30 мг 3–4 раза в день перед едой и на ночь.

- При феохромоцитоме:

- ✓ до операции принимают 60 мг/сутки в несколько приемов. Препарат назначают после достижения α -адренергической блокады (чтобы избежать резкого повышения АД вследствие прекращения вазодилатации в скелетных мышцах);

- ✓ при неоперабельной опухоли назначают 30 мг/сутки в несколько приемов.

- При портальной гипертензии назначают по 40 мг 2 раза в день, под контролем частоты сердечных сокращений дозу можно увеличить до 80 мг 2 раза в день. Максимальная доза — по 160 мг 2 раза в сутки.

- При тиреотоксикозе (в качестве симптоматического средства) назначают по 10–40 мг 3–4 раза в сутки (симптомы тиреотоксикоза уменьшаются в течение 4 дней).

- Для профилактики мигрени начальная доза составляет 80 мг/сутки на 1 или 2 приема. При отсутствии эффекта дозу повышают постепенно. Обычная эффективная доза — по 160–240 мг/сутки. При отсутствии эффекта через 4–6 недель препарат постепенно отменяют.

- При значительном эссенциальном треморе начальная доза составляет по 40 мг 2 раза в день или по 1 капсуле ретард 80 мг 1 раз в день. Обычная доза для оптимального контроля симптомов — 120 мг/сутки, иногда 240–300 мг/сутки.

- При панических атаках целесообразно использовать только во время приступов, обычно по 40 мг.

- Для купирования острых вазомоторных симптомов у женщин в перименопаузе (приливов) назначают по 10 мг 3 раза в день.

Внутривенно ▶

Вводят взрослым для купирования сердечной аритмии, при тиреотоксическом кризе, острой ишемии миокарда и гипертоническом кризе в дозе 1 мг струйно в течение 1 мин (под контролем ЭКГ и АД), при необходимости повторяют введение с интервалом 2 мин. Максимальная доза — 10 мг (во время анестезии — 5 мг).

■ Надолол

Коргард (Corgard)

Bristol-Myers Таблетки 40 и 80 мг
Squibb

Неселективный β -блокатор без внутренней симпатомиметической активности, обладает пролонгированным действием. Плохо проникает в ЦНС.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 20–40 мг на 1 прием. Дозу увеличивают не чаще раза в неделю на 40–80 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 320 мг.
- При стенокардии напряжения начальная доза составляет 20 мг 1 раз в день, затем ее увеличивают до 40 мг. Ежедневно дозу можно увеличивать на 40 мг до максимальной 160–240 мг (в этом случае ее лучше разделить на 2 приема).
- При тахикардии назначают по 20 мг/сутки, через 3–5 дней дозу можно увеличить на 20–40 мг/сутки.
- При портальной гипертензии доза составляет 40–160 мг/сутки.
- При тиреотоксикозе (в качестве симптоматического средства) назначают по 80–160 мг/сутки.
- При мигрени максимальная суточная доза составляет 120 мг.
- При треморе назначают 20 мг 1 раз в день с возможным дальнейшим увеличением дозы.

■ Тимолол**Блокадрен (Blockadren)***Merck* Таблетки 5, 10 и 20 мг

Неселективный β-блокатор без внутренней симпатомиметической активности.

Комбинированные средства с диуретиком см. стр. 299.

Применение в офтальмологии см. стр. 924.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии назначают по 10 мг 2 раза в день в виде монотерапии или в сочетании с **диуретиком**. Дозу увеличивают не чаще раза в неделю до обычной 20–40 мг/сутки. Максимальная суточная доза составляет 60 мг (делят на 2 приема).
- При стенокардии напряжения начальная доза составляет по 5 мг 2 раза в день, через 3–5 суток дозу можно увеличить до 45 мг/сутки на 2–3 приема.
- При инфаркте миокарда назначают по 10 мг 2 раза в день.
- При мигрени принимают 10–30 мг/сутки на 1 или 2 приема.

При отсутствии эффекта через 6–8 недель препарат постепенно отменяют.

При значительной почечной и печеночной недостаточности дозу уменьшают.

■ Пиндолол**Вискен (Visken)***Novartis, Egis* Таблетки 5 и 10 мг

Неселективный β-блокатор с незначительной внутренней симпатомиметической активностью и слабым мембраностабилизирующим действием. При почечной недостаточности может потребоваться коррекция дозы.

Комбинированные средства с диуретиком см. стр. 299.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет по 5 мг 2 раза в день; повышают ее через каждые 1–2 недели на 10 мг/сутки до максимальной суточной дозы 60 мг.
- При стенокардии напряжения начальная доза составляет по 5 мг 3 раза в день; при необходимости можно повысить ее через неделю до 10 мг 3 раза в день, затем по 15 мг 2 раза в день (у пожилых — 1 раз в день).

■ Бопиндолол**Сандонорм (Sandonorm)***Egis* Таблетки 1 мг

Неселективный β-блокатор с внутренней симпатомиметической активностью.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При артериальной гипертензии принимают 0,5–2 мг утром 1 раз в день, по достижении клинического эффекта возможно снижение дозы до 0,5 мг/сутки.

В качестве антиангинального средства почти не используют.

■ Окспренолол**Тразикор (Trasicor)***Chinoïn* Таблетки 20 и 80 мг

Неселективный β-блокатор с внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим действием.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Начальная доза при артериальной гипертензии и стенокардии составляет по 20 мг 2–3 раза в день, через каждые 3–5 суток дозу увеличивают до получения клинического эффекта. Поддерживающая доза может составлять по 80–100 мг 2 раза в день, максимальная суточная доза — 480 мг.

При сердечной аритмии доза составляет 40–240 мг/сутки на 2–3 приема.

При симптомах панических атак назначают коротким курсом 40–80 мг/сутки на 1–2 приема.

Селективные β_1 -адреноблокаторы

Селективность к β_1 -адренорецепторам позволяет при необходимости применять эти средства при бронхообструктивном синдроме и нарушении периферического кровообращения. Однако кардиоселективность применяемых средств относительна и дозозависима, поэтому они противопоказаны при тяжелой бронхиальной астме в фазе обострения.

Ацебутолол обладает внутренней симпатомиметической активностью, **небиволол** — вазодилатирующим действием (аналогичным нитратам — за счет стимуляции выработки оксида азота).

■ Метопролол

Беталок (Betaloc)

| | |
|--------------------|---|
| <i>AstraZeneca</i> | Таблетки 100 мг метопролола тартрата |
| | ZOK — таблетки 25, 50 и 100 мг метопролола сукцината |
| | 0,1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл |

Вазокордин (Vasocordin)

| | |
|---------------------|---|
| <i>Slovakofarma</i> | Таблетки 50 и 100 мг метопролола тартрата |
|---------------------|---|

Корвитол (Corvitol)

| | |
|-------------------------------|---|
| <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Таблетки 50 и 100 мг метопролола тартрата |
|-------------------------------|---|

Метокард (Metocard)

| | |
|------------------|---|
| <i>Polpharma</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
| | Таблетки ретард 200 мг метопролола тартрата |

Метопролол (Metoprolol)

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|-----------------------------|----------------------|

Сердол (Serdol)

| | |
|-----------------|---|
| <i>Labormed</i> | Таблетки 50 и 100 мг метопролола тартрата |
|-----------------|---|

Эгилек (Egilok)

| | |
|-------------|--|
| <i>Egis</i> | Таблетки 25, 50 и 100 мг метопролола тартрата |
| | Таблетки ретард 50 и 100 мг метопролола тартрата |

Эмзек (Emzok)

| | |
|---------------|---|
| <i>Galena</i> | Таблетки ретард 50, 100 и 200 мг метопролола тартрата |
|---------------|---|

Селективный липофильный β_1 -блокатор без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего действия, проникает через гематоэнцефалический барьер. При печеночной недостаточности требуется коррекция дозы. Применяют две соли метопролола: тартрат и сукцинат, при этом концентрация метопролола сукцината после приема внутрь составляет $1/2$ – $1/4$ от концентрации после приема метопролола тартрата, однако сохраняется дольше.

Комбинированные средства с блокатором кальциевых каналов смотри стр. 299.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии, стенокардии и сердечной аритмии обычно эффективная доза составляет 100–450 мг/сут на 2–4 приема (для обычных препаратов метопролола тартрата) или 1 прием (для препаратов ретард метопролола тартрата и препаратов метопролола сукцината). В тяжелых случаях могут потребоваться более высокие дозы.
- При остром инфаркте миокарда назначают по 100 мг 2 раза в день или по 50 мг 4 раза в день.
- При хронической сердечной недостаточности назначают метопролола сукцинат (Беталок ZOK) в начальной дозе 12,5 мг 1 раз в сутки, затем дозу постепенно повышают (не чаще 1 раза в 2 недели) до 100–200 мг 1 раз в сутки.
- При тиреотоксикозе назначают (в качестве симптоматического средства) 200 мг/сутки.
- Для профилактики мигрени суточная доза составляет 100–200 мг на 2 приема.

Внутривенно ▶

- В остром периоде инфаркта миокарда (в течение первых 12 ч) вводят по 5 мг метопролола струйно каждые 5 мин трехкратно. При хорошей переносимости через 15 мин переходят на прием внутрь по 50 мг через каждые 6 ч в течение 2 суток; затем назначают поддерживающую дозу по 100 мг внутрь 2 раза в день. Если первые 15 мг препарата, введенные внутривенно, переносятся плохо, через 15 мин переходят на прием внутрь по 25–50 мг через каждые 6 ч, или прекращают прием препарата (при непереносимости).
- При сердечной аритмии вводят до 5 мг со скоростью 1–2 мг/мин, при необходимости через 5 мин введение можно повторить. Общая доза составляет 10–15 мг. Во время операции вводят 2–4 мг медленно, при необходимости введение можно повторять по 2 мг каждые 5 мин до максимальной общей дозы 10 мг.

■ Атенолол

Апо-атенол (Apo-atenol)

| | |
|---------------|----------------------|
| <i>Apotex</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|---------------|----------------------|

Атенобене (Atenobene)

| | |
|----------------|----------------------|
| <i>Merckle</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|----------------|----------------------|

Атенова (Atenova)

| | |
|--------------|----------------------|
| <i>Lupin</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|--------------|----------------------|

Атенол (Atenol)

| | |
|---------------------|-----------------|
| <i>Farmaceutico</i> | Таблетки 100 мг |
|---------------------|-----------------|

Атенолан (Atenolan)

| | |
|------------------|----------------------|
| <i>Lannacher</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|------------------|----------------------|

Атенолол (Atenolol)

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 25, 50 и 100 мг |
|-----------------------------|--------------------------|

Аткардил (Atcardil)

| | |
|------------|----------------------|
| <i>Sun</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|------------|----------------------|

Бетакард (Betacard)

| | |
|----------------|----------------------|
| <i>Torrent</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
|----------------|----------------------|

| | |
|---|---|
| Вазкотен (Vascoten) <i>Medochemie</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
| Велорин (Velorin) <i>Remedica</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
| Веро-атенолол (Vero-atenolol) <i>Верофарм</i> | Таблетки 50 мг |
| Катенол (Catenol) <i>Cadila</i> | Таблетки 50 и 100 мг |
| Принорм (Prinorm) <i>ICN</i> | Таблетки 100 мг |
| Тенолол (Tenolol) <i>IPCA</i> | Таблетки 100 мг |
| Тенормин (Tenormin) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки 25, 50 и 100 мг 0,05 % р-р для инъекций: ампула 10 мл |
| Хайпотен (Hypoten) <i>Hikma</i> | Таблетки 50 и 100 мг |

Селективный β_1 -блокатор без внутренней симпатомиметической активности. Оказывает длительное действие (принимают, в основном, 1 раз в сутки). У пожилых и пациентов с нарушением функции почек дозу уменьшают. Не улучшает отдаленный прогноз у пациентов со стабильной стенокардией и перенесших инфаркт миокарда.

Комбинированные средства с диуретиком и блокатором кальциевых каналов смотри стр. 299.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 25–50 мг 1 раз в день, в виде монотерапии или в сочетании с **диуретиком**. При отсутствии эффекта через 1–2 недели дозу увеличивают до 100 мг/сутки на 1 прием.
- При стенокардии начальная доза — 50 мг 1 раз в день. Через 1–2 недели дозу можно увеличить до 100 мг/сутки (можно разделить дозу на 2 приема). Максимальная суточная доза составляет 200 мг.
- При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии назначают по 25 мг 2 раза в день, при необходимости дозу постепенно повышают.
- При сердечной тахикардии доза составляет 50–100 мг/сутки.
- При портальной гипертензии назначают по 100 мг/сутки.

Внутривенно ▶

- При сердечной тахикардии вводят болюсно 2,5 мг со скоростью 1 мг/мин, через 5 мин введение можно повторить до максимальной дозы 10 мг. Можно вводить препарат в виде инфузии в дозе 150 мкг/кг в течение 20 мин; введение при необходимости повторяют через 12 ч.

■ Бетаксолол

| | |
|---|----------------|
| Бетак (Betac) <i>Medochemie</i> | Таблетки 20 мг |
|---|----------------|

| | |
|--|----------------|
| Локрен (Lokren) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки 20 мг |
|--|----------------|

Селективный β_1 -блокатор без внутренней симпатомиметической активности, в высоких дозах оказывает мембраностабилизирующее действие. Плохо проникает в ЦНС. При нарушении функции печени в коррекции дозы нет необходимости, при выраженном нарушении функции почек используют половинную дозу. Снижает также внутриглазное давление, применяют в офтальмологической практике (см. стр. 924).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают 20 мг 1 раз в день под контролем частоты сердечных сокращений; при урежении пульса до 50 в покое дозу уменьшают. При необходимости через 1–2 недели дозу можно увеличить вдвое, в дальнейшем к лечению можно добавить **диуретик**.

■ Бисопролол

| | |
|---|--|
| Арител (Aritel) <i>Канонфарма</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Бидоп (Bidop) <i>Niche</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Бипрол (Biprol) <i>Макиз-фарма</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Бисогамма (Bisogamma) <i>Worwag</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Бисокард (Bisocard) <i>ICN</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Бисопролол (Bisoprolol) <i>Многие производители</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Конкор (Concor) <i>Merck</i> | Таблетки 5 и 10 мг Кор (Cor) – таблетки 2,5 мг |
| Корбис (Corbis) <i>Unichem</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Кордином (Cordinorm) <i>Actavis</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Коронал (Coronal) <i>Zentiva</i> | Таблетки 5 и 10 мг |

Селективный β_1 -блокатор без симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего действия. Проникает через гематоэнцефалический барьер. При выраженном нарушении почек и печени используют половинную дозу.

Комбинированные средства с диуретиком смотри стр. 299.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 5–10 мг 1 раз в день, через 5–7 дней дозу можно увеличить до 20 мг/сутки.

- При стенокардии назначают 5–20 мг/сутки на 1 прием.
- При средней степени и тяжелой застойной сердечной недостаточности (в отсутствии декомпенсации) назначают 1,25 мг 1 раз в сутки утром в течение 1 недели, затем дозу повышают до 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 2-й недели. При хорошей переносимости доза на 3-й неделе составляет 3,75 мг, затем принимают по 5 мг/сутки в течение 4 недель и 7,5 мг/сутки в течение следующих 4 недель. Затем дозу можно увеличить до максимальной 10 мг/сутки на 1 прием.

При тяжелом поражении почек или печени суточная доза не должна превышать 10 мг.

■ Небиволол

Небикард (Nebicard)

Torrent Таблетки 2,5 и 5 мг

Небилет (Nebilet)

Berlin Chemie/Menarini Таблетки 5 мг

Селективный β_1 -блокатор с прямым вазодилатирующим эффектом, аналогичным нитратам — за счет стимуляции выработки оксида азота, при необходимости комбинируют его с нитратами (при этом возможно снижение риска развития толерантности к нитратам). При почечной недостаточности и у пожилых используют половинную дозу, не применяют при выраженной печеночной недостаточности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- Назначают 2,5–5 мг 1 раз в день; увеличение дозы до 10 мг/сутки не приводит к увеличению гипотензивного эффекта, но усиливает антиангинальное действие.
- При застойной хронической сердечной недостаточности назначают пациентам старше 70 лет в начальной дозе 1,25 мг 1 раз в сутки. В последующем дозу постепенно повышают (не чаще 1 раза в 2 недели) до 10 мг 1 раз в сутки.

■ Ацебутолол

Сектрал (Sectral)

Polfa Таблетки 200 мг

Селективный β_1 -блокатор с внутренней симпатомиметической активностью.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии назначают 200–800 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Большие дозы делят на 2 приема.
- При стенокардии начальная доза составляет по 200 мг 1–2 раза в день, при необходимости дозу

можно увеличить до 400 мг 1–2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг.

- При желудочковой экстрасистолии назначают по 200 мг 2 раза в день. Дозу повышают постепенно до получения оптимального эффекта, обычно до 600–1200 мг/сутки на 3 приема.

У пожилых избегают доз, превышающих 800 мг/сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) дозу уменьшают на 50–75 %.

■ Эсмолол

Бревиблок (Brevibloc)

Baxter Концентрат для инъекций: ампула 2,5 г
1 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

β -Блокатор ультракороткого действия (действие начинается через 2 мин и длится 15–20 мин; период полувыведения составляет 9 мин), метаболизируется при помощи эстераз эритроцитов.

Применяют при суправентрикулярной тахикардии (для контроля частоты сокращений желудочков), синусовой тахикардии, остром коронарном синдроме, феохромоцитоме и тиреотоксическом кризе, а также при периоперационной артериальной гипертензии и сердечной аритмии.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! 1 % р-р для инъекций готов к применению; концентрат 2,5 г требует разведения в 250 мл 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида до 1 % концентрации.

При суправентрикулярной тахикардии вводят нагрузочную дозу 500 мкг/кг в течение 1 мин, затем проводят инфузию со скоростью 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин. При отсутствии эффекта через 5 мин повторяют введение первоначальной дозы, после чего скорость поддерживающей инфузии повышают до 100 мкг/кг/мин (максимально до 200 мкг/кг/мин). По достижении клинического эффекта скорость поддерживающей инфузии составляет 25 мкг/кг/мин, при этом рекомендуют назначить другой препарат (**пропранолол** по 10–20 мг через каждые 4–6 ч, **дигоксин** 0,125–0,5 мг или **верапамил** по 80 мг через каждые 6 ч), и через 1 ч дозу эсмолола снижают на 50 %. Через 1 ч стабильного состояния больного после второго приема пропранолола, дигоксина или верапамила инфузию эсмолола можно прекратить.

При остром коронарном синдроме вводят 500 мкг/кг в течение 2–5 мин, затем переходят на поддерживающую инфузию со скоростью 100 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения увеличивают каждые 10–15 мин на 50 мкг/кг/мин до достижения оптимальных ЧСС и АД. Не рекомендуют превышать скорость 300 мкг/кг/мин.

При периперационной артериальной гипертензии и сердечной аритмии вводят болюсно 80 мг, затем через 15–30 с налаживают инфузию со скоростью 150 мкг/кг/мин. При необходимости дозу повышают до 300 мкг/кг/мин.

При артериальной гипертензии и сердечной аритмии в послеоперационном периоде вводят нагрузочную дозу 500 мкг/кг в течение 1 мин, затем проводят инфузию со скоростью 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин. При отсутствии эффекта повторяют введение нагрузочной и поддерживающей доз (поддерживающую дозу каждый раз повышают на 50 мкг/кг/мин до максимальной — 300 мкг/кг/мин) до достижения терапевтического эффекта.

Для профилактики гипердинамической реакции на интубацию трахеи вводят болюсно 400–1200 мкг/кг за 2 мин до манипуляции.

Для профилактики тахикардии, тахиаритмии и ишемии миокарда в кардиохирургии проводят инфузию со скоростью 100–300 мкг/кг/мин, начиная за 5 мин до введения в анестезию и продолжая до подключения аппарата искусственного кровообращения.

α- и β-Адреноблокаторы

■ Лабеталол

Нормодин (Normodyne)

Schering Таблетки 100, 200 и 300 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула
20 и 40 мл

Трандат (Trandate)

Glaxo Таблетки 100, 200 и 300 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула
20 и 40 мл

Селективный α- и неселективный β-адреноблокатор. Действие на α-рецепторы расслабляет гладкую мускулатуру артерий и вызывает вазодилатацию, уменьшая таким образом периферическое сосудистое сопротивление и АД. Антагонизм к β-рецепторам блокирует рефлекторную симпатическую стимуляцию сердца, но без значительного изменения сердечного ритма и сердечного выброса, так как лабеталол обладает еще и внутренней симпатомиметической активностью. Таким образом, снижение АД происходит без характерного для β-блокаторов повышения периферического сосудистого сопротивления и снижения почечного кровотока.

Показания

Артериальная гипертензия, в виде моно- или комбинированной терапии (в основном, с тиазидовым или петлевым **диуретиком**), в т. ч. при синдроме отмены **клонидина** (клофелина).

Внутривенно вводят для лечения гипертонического криза (в т. ч. во время анестезии, во время беременности, при остром инфаркте миокарда и феохромоцитоме).

Противопоказания

Клинически проявляющаяся сердечная недостаточность, кардиогенный шок, АВ блокада II–III степени, выраженная брадикардия, бронхиальная астма.

Осторожно применяют у больных с заболеваниями печени, при сердечной недостаточности в анамнезе, феохромоцитоме (может наблюдаться парадоксальный гипертензивный ответ) и сахарном диабете.

Сообщений о вызываемых врожденных дефектах нет, но данных о применении препарата в I триместре беременности и в период лактации недостаточно. Поскольку препарат проникает через плаценту, новорожденного наблюдают для выявления признаков блокады β-рецепторов.

Побочные действия

Парестезия (особенно пощипывание волосистой части головы), усталость, тошнота, головокружение, заложенность носа, импотенция, повышение титра антинуклеарных антител, кожная сыпь.

Большая часть побочных эффектов не выражена, быстро проходит и возникает на раннем этапе лечения. В качестве проявлений токсичности возможны постуральная гипотензия, выраженная брадикардия, сердечная недостаточность, судороги. *Редко* может развиваться смертельный гепатоцеллюлярный некроз.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 100 мг 2 раза в день, в виде монотерапии или в сочетании с **диуретиком**. Можно увеличивать дозу каждые 2–3 дня под контролем АД. Обычная поддерживающая доза — по 200–400 мг 2 раза в день, максимальная суточная — 2400 мг. У пожилых и пациентов, дополнительно получающих диуретики, дозу уменьшают вдвое.

Внутривенно ▶

Вводят 20 мг в течение 2 мин, затем при необходимости повторно вводят по 40–80 мг каждые 10 мин до коррекции АД или достижения максимальной дозы 300 мг. Пик действия отмечен через 5 мин. Можно вводить препарат в виде продолжительной инфузии со скоростью 2 мг/мин. В дальнейшем по возможности переходят на прием препарата внутрь.

При артериальной гипертензии во время беременности лабеталол вводят со скоростью 20 мг/ч, при необходимости удваивают скорость введения через каждые 30 мин. Обычно максимальная доза составляет 160 мг/ч.

При артериальной гипертензии при остром инфаркте миокарда вводят 15 мг/ч, постепенно дозу повышают до 120 мг/ч.

■ Карведилол

Акридиллол (Acridilole)

Акрихин Таблетки 12,5 и 25 мг

| | |
|---|------------------------------------|
| Атрам (Atram) <i>Zentiva</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Ведикардол (Vedikardol) <i>Синтез</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Дилатренд (Dilatrend) <i>Roche</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Карведилол (Carvedilol) <i>Многие производители</i> | Таблетки 12,5 и 25 мг |
| Карвелэнд (Carveland) <i>Holden Medical</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Карветренд <i>Pliva</i> | Таблетки 3,125, 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Карвидил (Carvidil) <i>Grindex</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Кардивас (Cardivas) <i>Sun</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Кардигамма (Cardigamma) <i>Worwag</i> | Таблетки 3,125, 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Кориол (Coriol) <i>KRKA</i> | Таблетки 3,125, 6,25, 12,5 и 25 мг |
| Таллитон (Talliton) <i>Egis</i> | Таблетки 6,25, 12,5 и 25 мг |

Селективный α_1 - и неселективный β -адреноблокатор, оказывает сосудорасширяющее действие и обладает внутренней симпатомиметической активностью. Снижает АД за счет дилатации артериол, антиангинальное действие связано со снижением пред- и постнагрузки, эффект при застойной сердечной недостаточности определяется повышением устойчивости к физической нагрузке. Карведилол снижает частоту сердечных сокращений и периферическое сосудистое сопротивление, повышает фракцию выброса левого желудочка, сердечный индекс, уменьшает давление заклинивания легочных капилляров.

Показания

- Хроническая сердечная недостаточность (возможна комбинация с **диуретиком**, **ингибитором АПФ** и **сердечным гликозидом**).
- Артериальная гипертензия (возможна комбинация с **диуретиком**).
- Стенокардия напряжения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсированная сердечная недостаточность, брадикардия менее 55/мин, АВ блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, шок, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, выраженная печеночная недостаточность.

Не назначают во время беременности и в период лактации (на период лечения необходим отказ от грудного вскармливания). Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, обморок (чаще в начале лечения), депрессия, бессонница, отеки,

нарушение периферического кровообращения, бронхоспазм, гипергликемия, острая почечная недостаточность. Осторожно применяют у пожилых при ухудшении течения сердечной недостаточности; при сахарном диабете может маскировать проявления гипогликемии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При хронической сердечной недостаточности начальная доза составляет по 3,125 мг 2 раза в день, при хорошей переносимости дозу постепенно повышают (с интервалом 2 недели) до 6,25 мг 2 раза в день, 12,5 мг 2 раза в день, 25 мг 2 раза в день (до максимально переносимой).

При артериальной гипертензии назначают 25–50 мг 1 раз в день (начальная доза в первые 2 дня может составить 12,5 мг).

При стенокардии доза составляет по 25–50 мг 2 раза в день (начальная доза в первые 2 дня может составить по 12,5 мг 2 раза в день).

У пациентов с массой тела свыше 85 кг рекомендованная доза составляет по 50 мг 2 раза в день.

■ Проксодолол

Альбетол (Albetor)

Отечественные лекарства Таблетки 10 и 40 мг
1 % р-р для инъекций: ампула 5

Проксодолол (Proxodolol)

Фермент Таблетки 10 и 40 мг
1 % р-р для инъекций: флакон 5 мл

Неселективно блокирует α - и β -адренорецепторы, расширяет сосуды, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и уменьшает сердечный выброс. Обладает умеренным мембраностабилизирующим действием, оказывает антиаритмический эффект.

Кроме того, применяют в офтальмологической практике для снижения внутриглазного давления (см. стр. 924).

Показания

- Артериальная гипертензия, в т. ч. гипертонический криз.
- Стенокардия напряжения.
- Сердечная аритмия.

Противопоказания

Выраженная брадикардия, АВ блокада, клинически проявляющаяся сердечная недостаточность, кардиогенный шок, хронические обструктивные заболевания легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет I типа (инсулинзависимый).

Побочные действия

Головная боль, слабость, тошнота, брадикардия, гипотензия, головная боль, боли в эпигастрии.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 10 мг 3–4 раза в день. Постепенно дозу повышают на 10–20 мг/сутки до суточной дозы 80–240 мг.

Внутривенно ▶

При гипертоническом кризе вводят струйно 1–2 мг в течение 1 мин; повторно вводят через каждые 5 мин до достижения эффекта или максимальной дозы 100 мг (10 мл). Препарат можно вводить капельно в 0,9 % растворе хлорида натрия или 5 % растворе глюкозы со скоростью 0,5 мг/мин до достижения эффекта.

■ Целипролол**Целипрол (Celiprol)***Lechiva*

Таблетки 100 и 200 мг

Селективность в отношении β_1 -адренорецепторов сочетается с внутренней симпатомиметической активностью, мембраностабилизирующим действием, частичным агонизмом к β_2 -рецепторам, а также антагонизмом к α_2 -адренорецепторам, что оказывает дополнительно прямое вазодилатирующее (папавериноподобное) и бронходилатирующее действие. Не влияет на углеводный обмен (препарат можно применять у пациентов с сахарным диабетом). В отличие от других β -блокаторов, снижает уровень триглицеридов в крови.

Показания

Стенокардия напряжения, артериальная гипертензия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсированная сердечная недостаточность, брадикардия, АВ блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, шок.

Побочные действия

Побочные действия обычно слабо выражены и быстро проходят.

Со стороны ЖКТ: тошнота, дискомфорт в эпигастрии, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, АВ блокада, сердечная недостаточность.

Другие: головная боль, слабость, головокружение, расстройство сна, ортостатическая гипотензия, бронхиальная обструкция, тремор, сыпь, мышечные спазмы, импотенция.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 200 мг 1 раз в день утром, постепенно дозу можно увеличить до 400 мг на 1 прием. Максимальная суточная доза составляет 600 мг.

При нарушении функции печени и почек начальная доза составляет 100 мг.

Глава 31

Блокаторы кальциевых каналов

Ионы кальция способствуют усилению сердечных сокращений, повышают активность синусового узла и АВ проводимость, вызывают сужение сосудов и повышают тонус гладкой мускулатуры бронхов, ЖКТ и мочевыводящих путей. Действие блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) обусловлено способностью создавать низкие концентрации кальция в клетке, что препятствует его физиологическим эффектам. Клиническое значение имеют вазодилатация, отрицательный инотропный эффект и замедление проводимости в синусовом и атриовентрикулярном узлах.

Блокаторы кальциевых каналов применяют в качестве *антигипертензивных*, *антиангинальных* и *антиаритмических* (при наджелудочковых нарушениях ритма) средств. Отдельные препараты различаются между собой селективностью и влиянием на гладкую мускулатуру сосудов, сократимость миокарда и сердечный автоматизм.

Блокаторы кальциевых каналов, оказывающие преимущественное действие на ЦНС и мозговые сосуды, рассмотрены в главе «Ноотропные средства» (см. стр. 137).

Предупреждение

Внимание! Прекращение приема постоянно принимаемых блокаторов кальциевых каналов может вызвать синдром отмены с ухудшением состояния, поэтому дозу препаратов следует уменьшать постепенно.

Взаимодействие с другими препаратами

Блокаторы кальциевых каналов оказывают синергичное действие с β -блокаторами в отношении снижения сердечного выброса.

Дилтиазем и **никардипин** могут повысить концентрацию в крови *циклоспорина*. Подобный эффект описан также для **верапамила**, но предварительный прием верапамила в дозе 240–360 мг/сутки оказывает нефропротективный эффект и предотвращает снижение почечного кровотока. **Нифедипин** не оказывает такого действия. Циклоспорин может повысить концентрацию **нифедипина** и **фелодипина** в крови.

Верапамил может повысить концентрацию *дигоксина* в крови (данные по **дилтиазему** и **нифедипину** противоречивы).

Одновременное применение **дилтиазема** и *амидарона* может вызвать синусовую блокаду и снижение сердечного выброса.

Верапамил и **дилтиазем** могут значительно усилить действие некоторых бензодиазепинов (описано для *мидазолама* и *триазолама*).

Дилтиазем может повысить концентрацию в крови *карбамазепина* (указанное взаимодействие не отмечено для **нифедипина**).

Верапамил может усилить действие *этомидаата* и потенцировать действие *недеполяризующих миорелаксантов*.

Дилтиазем может снизить эффективность *инсулина*.

Одновременное применение **дилтиазема** и *солей лития* может вызвать нейротоксичность и психические расстройства. Осторожно комбинируют соли лития также с **верапамилем** (возможно как снижение концентрации лития в крови, так и повышение его токсичности).

Верапамил может усилить действие *празозина* и усиливает риск постуральной гипотензии.

Дилтиазем может повысить концентрацию *хинидина*, **нифедипин** — снизить концентрацию хинидина (при этом концентрация нифедипина может возрасти). Одновременное применение хинидина и **верапамила** может привести к артериальной гипотензии, брадикардии, желудочковой тахикардии и АВ блокаде (применяют одновременно только в случае крайней необходимости).

Дилтиазем и **верапамил** могут повысить концентрацию *теофиллина* и *имипрамина* в крови.

Дилтиазем и **нифедипин** при одновременном применении могут взаимно повысить концентрацию в крови.

Соли кальция являются фармакологическими антагонистами для блокаторов кальциевых каналов.

При одновременном применении **верапамила** и *клонидина* (*клофелина*) возможно потенцирование терапевтического и токсического эффектов.

Комбинации **верапамила** и *дантролена* следует избегать (описано развитие гиперкалиемии, брадикардии и депрессии миокарда). Верапамил лучше заменить **нифедипином**.

Барбитураты, *фенитоин*, *витамин D* и *сульфинпиразон* могут снизить эффект **верапамила**.

Рифампицин может значительно снизить действие **верапамила**, принимаемого внутрь (резко снижает биодоступность верапамила за счет усиления эффекта первичного прохождения через печень).

Циметидин и *цизаприд* могут повысить концентрацию **нифедипина** в крови, *барбитураты*, *рифампицин* и *фенитоин* — снизить.

Циметидин и *эритромицин* могут повысить концентрацию **фелодипина** в крови, *барбитураты*, *карбамазепин* и *фенитоин* — снизить.

Противогрибковые препараты группы азолов (описано для *итраконазола*) могут значительно повысить биодоступность **нифедипина** и **фелодипина** (описано появление периферических отеков, повышение частоты сердечных сокращений и снижение АД). Указанное взаимодействие вероятно также для **исрадипина**.

Грейпфрутовый сок может повысить концентрацию **верапамила**, **лацидипина**, **нисолдипина** и **фелодипина** в крови (одновременного применения избегают).

Блокаторы кальциевых каналов, замедляющие сердечный ритм

■ Верапамил

Верапамил (Verapamil)

| | |
|----------------------|---|
| <i>Многие</i> | Драже 40 и 80 мг |
| <i>производители</i> | Таблетки 40, 80 и 120 мг Таблетки ретард 240 мг 0,25% р-р для инъекций: ампула 2 мл |

Верогиалд EP (Verogalid ER)

| | |
|----------------------|------------------------|
| <i>Galena/Norton</i> | Таблетки ретард 240 мг |
|----------------------|------------------------|

Изоптин (Isoptin)

| | |
|---------------|--|
| <i>Abbott</i> | Таблетки 40 и 80 мг SP — таблетки ретард 240 мг 0,25% р-р для инъекций: ампула 2 мл |
|---------------|--|

Лекоптин (Lekoptin)

| | |
|------------|---|
| <i>Lek</i> | Таблетки 40, 80 и 120 мг Таблетки ретард 240 мг 0,25% р-р для инъекций: ампула 2 мл |
|------------|---|

Финоптин (Finoptin)

| | |
|--------------|--|
| <i>Orion</i> | Драже 40, 80 и 120 мг Таблетки ретард 200 мг 0,25% р-р для инъекций: ампула 2 мл |
|--------------|--|

Производное фенилалкиламина, уменьшает приток ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры артерий и кардиомиоциты, оказывает антиангинальное действие, увеличивая снабжение миокарда кислородом и уменьшая его потребление, а также снимая спазм коронарных артерий. Кроме того, удлиняет эффективный рефрактерный период АВ узла и замедляет АВ проводимость в зависимости от частоты, таким образом, уменьшая частоту сокращения желудочков при постоянной форме трепетания / мерцания предсердий. Снижает АД за счет уменьшения системного сосудистого сопротивления, обычно без ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии.

Первоначально верапамил был введен в клиническую практику для лечения стенокардии, однако в настоящее время его чаще применяют в качестве антиаритмического средства.

Показания

- Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (вводят парентерально для восстановления синусового ритма); постоянная форма трепетания / мерцания предсердий (применяют вместе с **сердечными гликозидами** для уменьшения частоты сокращения желудочков в покое и во время напряжения); профилактика СВПТ.

- Стенокардия покоя, включая вазоспастическую (Принцметал); нестабильная стенокардия (прогрессирующее предынфарктное состояние; не является препаратом первого ряда); стабильная стенокардия.

- Артериальная гипертензия.

Кроме того, верапамил применяют при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (при непереносимости β-блокаторов), для профилактики приступов мигрени, приступов бронхиальной астмы, вызванной физической нагрузкой, при маниакально-депрессивном психозе, а также при ночных мышечных спазмах в ногах.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции левого желудочка, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, АВ блокада II–III степени и синдром слабости синусового узла (при отсутствии искусственного водителя ритма), а также мерцание / трепетание предсердий, связанное с дополнительным пучком проведения импульсов (например, синдром *WPW*).

Осторожно используют у пациентов с печеночной недостаточностью (из-за замедленного выведения), ослабленной нейромышечной передачей (например, при мышечной дистрофии Дюшена), при нарушении функции почек и при лечении гемодиализом.

Не применяют во время беременности, грудное вскармливание при приеме препарата следует прекратить. Противопоказан детям моложе 1 года.

Побочные действия

Диспепсия, запор, тошнота, брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, гиперемия лица, головокружение, головная боль.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При стенокардии назначают по 80–120 мг 3 раза в день, дозу повышают через каждые 1–7 суток.

При постоянной форме мерцания предсердий на фоне приема сердечных гликозидов назначают по 240–320 мг/сутки на 3–4 приема.

Для профилактики суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (СВПТ) назначают по 240–480 мг/сутки на 3–4 приема.

Для монотерапии артериальной гипертензии назначают по 80–120 мг 3 раза в день, еженедельно увеличивая дозу. Дозу уменьшают у пожилых и пациентов с печеночной недостаточностью.

Для профилактики приступов мигрени назначают по 40–80 мг 3–4 раза в день, при кластерной головной боли начальная доза составляет по 120 мг 2 раза в день.

Таблетки ретард ▶

При артериальной гипертензии принимают по 1 таблетке (240 мг) в день (утром натощак; при необходимости повторяют прием $1/2$ –1 таблетки вечером).

Для профилактики наджелудочковой тахикардии и приступа стенокардии назначают по $1/2$ таблетки 1–2 раза в день.

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии начальная доза составляет 240 мг/сутки, максимальная — 480 мг/сутки. У пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и выраженной легочной гипертензией верапамил назначают в условиях стационара (описаны смертельные случаи после приема нескольких доз).

Внутривенно ▶

Для лечения СВПТ вводят струйно медленно под контролем ЭКГ 5–10 мг в течение 2 мин, через 30 мин дозу можно повторить (максимально до 20 мг, при наличии ИБС и у пациентов старше 60 лет — 10 мг).

■ Дилтиазем

| | |
|----------------------------------|---|
| Алдизем (Aldizem) | |
| <i>Alkaloid</i> | Таблетки ретард 90 мг |
| Алтиазем РР (Altiazem RR) | |
| <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Капсулы ретард 180 мг |
| Блокальцин (Blocalcin) | |
| <i>Pliva</i> | Таблетки 60 мг Таблетки ретард 90 мг |
| Диазем (Diazem) | |
| <i>Medochemie</i> | Таблетки 60 мг |
| Диакордин (Diacordin) | |
| <i>Lechiva</i> | Таблетки 60 мг Таблетки ретард 90 и 120 мг |
| Дилкардия (Dilcardia) | |
| <i>Unique</i> | Таблетки 60 мг Таблетки ретард 90 мг |
| Дилтазем (Diltazem) | |
| <i>Torrent</i> | Таблетки 60 мг SP — Таблетки ретард 90 мг |
| Дилтиазем (Diltiazem) | |
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 30, 60 и 90 мг Таблетки ретард 90 и 180 мг |
| Дильцем (Dilcem) | |
| <i>Pfizer</i> | Таблетки 60 мг Таблетки ретард 90 мг Порошок лиоф. для инъекций: флакон 25 мг |
| Кардил (Cardil) | |
| <i>Orion</i> | Таблетки 60 мг Таблетки ретард 120 мг |
| Тиакем (Tiakem) | |
| <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки 60 мг Капсулы ретард 200 и 300 мг |

Производное бензотиазепина, избирательно подавляет проникновение кальция в миофибриллы во время деполяризации мембран клеток миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Снижает АД за счет расслабления гладкомышечного слоя сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления. Оказывает также антиангиналь-

ный эффект, вызывая расширение эпикардиальных и субэндокардиальных коронарных артерий, снимая спазм коронарных артерий с последующим увеличением коронарного кровотока, уменьшая, таким образом, ЧСС и потребность миокарда в кислороде.

Показания

Внутрь ▶

- Стабильная стенокардия напряжения (препарат 1-го ряда при наличии противопоказаний к применению β -блокаторов) и вазоспастическая стенокардия.
- Артериальная гипертензия, в виде монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

Применяют также при поздней дискинезии и синдроме Рейно.

Внутривенно ▶

Постоянная форма мерцания / трепетания предсердий (применяют вместе с **сердечными гликозидами** для уменьшения частоты сокращения желудочков в покое и во время напряжения); пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Описано применение при остром коронарном синдроме.

Противопоказания

Синдром слабости синусового узла, АВ блокада II–III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма); артериальная гипотензия или кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда и застой в легких; мерцание / трепетание предсердий, связанное с проведением возбуждения по дополнительным путям, например, при синдроме *WPW*; недавнее (в течение нескольких часов) внутривенное введение **β -блокаторов**.

Осторожно используют у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, особенно получающих β -блокаторы, а также у больных с нарушением функции почек и печени.

Избегают применения препарата у беременных, у женщин с возможностью забеременеть и в период лактации.

Побочные действия

Отеки, головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, астения, АВ блокада, брадикардия, прилив крови к лицу, тошнота, сыпь.

При внутривенном введении, кроме того, возможна реакция в месте инъекции, аритмия и желудочковая экстрасистолия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При стенокардии начальная доза составляет по 30 мг 3–4–6 раз в день. Через 1–2 дня дозу можно увеличить (если развивается брадикардия, дозу повышать нельзя). При нарушении функции почек,

печени и у пожилых начальная доза составляет по 30 мг 2 раза в день.

При артериальной гипертензии начинают лечение с дозы по 30 мг 3 раза в день, затем постепенно увеличивают ее до достижения клинического эффекта.

Таблетки ретард принимают 1–2 раза в день. При артериальной гипертензии начинают с дозы 180–240 мг/сутки на 1 прием; повышают ее с интервалом 2 недели до обычной дозы 240–360 мг/сутки. При стенокардии назначают по 120–180 мг/сутки на 1 прием; дозу повышают через каждые 1–2 недели до достижения клинического эффекта.

Максимальная суточная доза составляет 480 мг.

Внутривенно ▶

Струйно вводят 0,25 мг/кг в течение 2 мин (20 мг для пациента среднего веса). При необходимости через 15 мин можно ввести 0,35 мг/кг в течение 2 мин (25 мг).

После однократного введения препарата струйно, как описано выше, налаживают продолжительную инфузию со скоростью 5–15 мг/ч в течение суток.

Блокаторы кальциевых каналов — производные дигидропиридина

Производные дигидропиридина I поколения

Препараты I поколения отличаются быстрым всасыванием, быстрым достижением максимальной концентрации в крови, с чем связано нередкое развитие побочных действий (тахикардии, сердцебиения, гиперемии лица, головной боли), связанных с рефлекторной стимуляцией симпатoadреналовой системы.

Для уменьшения частоты побочных эффектов применяют ретардные формы препаратов. По своим фармакокинетическим свойствам они приближаются к препаратам II поколения.

■ Нифедипин

Адалат (Adalat)

Bayer 0,01% р-р для инъекций: ампула 1 мл
SL — таблетки рапид-ретард 20 мг (быстрого высвобождения 5 мг + замедленного высвобождения 15 мг)

Апо-нифед (Apo-nifed)

Apotex Капсулы 5 и 10 мг

Веро-нифедипин (Vero-nifedipin)

Верофарм Таблетки 10 мг

Депин Е (Depine E)

Cadila Капсулы 10 мг
Таблетки ретард 20 мг

Кальцигارد (Calcigard)

Torrent Капсулы 5 и 10 мг
Таблетки ретард 20 мг

Кордафен (Cordafen)

Polpharma Таблетки 10 мг

Кордафлекс (Cordaflex)

Egis Таблетки 10 мг
Таблетки ретард 20 мг

Кордипин (Cordipin)

KPKA Таблетки 10 мг
Таблетки ретард 20 мг
XL — таблетки ультраретард 40 мг

Коринфар (Corinfar)

Pliva Таблетки 10 мг
Таблетки ретард 20 мг
UNO — таблетки ультраретард 50 мг

Никардия (Nicardia)

Unique Капсулы 5 и 10 мг
Таблетки ретард 20 мг
CD — таблетки ретард 30 мг

Нифадил (Nifadil)

Alkaloid Таблетки 10 мг

Нифедекс (Nifedex)

Grindex Таблетки 10 мг

Нифегексал (Nifhexal)

Hexal Таблетки ретард 20 мг

Нифедипин (Nifedipin)

Многие производители Таблетки или капсулы 10 мг

Нифекард (Nifecard)

Lek Таблетки 10 мг
XL — таблетки ультраретард 30 и 60 мг

Нифелат (Nifelat)

Zdravle Таблетки 10 мг
Q (рапид) — таблетки 10 мг
P (ретард) — таблетки 20 мг

Нификард (Nificard)

Ranbaxy Капсулы 10 мг

Осмо-адалат (Osmo-adalat)

Bayer Таблетки ультраретард 30 и 60 мг

Фенамон (Fenamон)

Medochemie Таблетки 10 мг
Таблетки ретард 20 мг

Фенигидин (Fenigidine)

Многие производители Таблетки 10 мг

Оказывает антиангинальное действие за счет расширения периферических артериол, таким же образом уменьшает АД и общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), в итоге снижает потребность миокарда в кислороде и энергии. Кроме того, расширяет главные коронарные артерии и артериолы и снимает спазм, увеличивая доставку кислорода к миокарду.

Почти не обладает антиаритмической активностью; используют для лечения артериальной гипертензии и стенокардии (избегают назначать при стенокардии препараты нифедипина короткого действия в связи с выраженной рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы, тахикардией и повышением потребности миокарда в кислороде).

Внимание! Назначение препаратов нифедипина короткого действия больным с ИБС может привести к учащению приступов стенокардии, тахикардии и ухудшению функции левого желудочка. Нифедипин не назначают больным после перенесенного инфаркта миокарда и со стабильной и нестабильной стенокардией, так как в ряде исследования было показано, что он повышает смертность у этого контингента больных. Это может быть связано с колебаниями концентрации нифедипина в крови. Предпочтение следует отдавать ретардным формам препарата.

Показания

- Препараты замедленного высвобождения:
- Вазоспастическая и стабильная стенокардия напряжения — назначают при непереносимости или противопоказаниях к применению β -блокаторов; возможна комбинация с **β -блокаторами**.
- Артериальная гипертензия (для длительного лечения).
- Препараты короткого действия:
- Гипертонический криз, преэклампсия и эклампсия.
- Коронароспазм, например, при проведении интракоронарных манипуляций.
- Вазоспастические состояния в офтальмологии и ЛОР-практике, синдром Рейно.

Применяют также для токолиза (предотвращения преждевременных родов; см. стр. 509) и профилактики приступов мигрени.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженный стеноз аортального клапана, выраженная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, первая неделя инфаркта миокарда.

Избегают назначать препараты нифедипина короткого действия у пациентов с ИБС в качестве единственного антиангинального средства.

Не назначают в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности и в период лактации применяют с большой осторожностью.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение частоты, продолжительности и тяжести приступов стенокардии (в начале лечения), тахикардия, гипотензия, периферические отеки, *в единичных случаях* — развитие инфаркта миокарда.

Со стороны ЖКТ: тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, диарея, *редко* — нарушение функции печени.

Со стороны выделительной системы: усиление диуреза, при ХПН — временное ухудшение функции почек.

Со стороны системы крови (очень редко): анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Другие: головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, парестезии, миалгия, усталость, тремор, *редко* — гинекомастия, гиперплазия и разрыхление десен, аллергические реакции (сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит).

При длительном приеме к нифедипину развивается толерантность, у больных вазоспастической стенокардией описан синдром отмены.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 10 мг 3–4 раза в день, затем ее увеличивают через каждые 7–14 дней (если больной не госпитализирован и не находится под тщательным наблюдением) до обычной дозы по 10–20 мг 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза — 80 мг.

При тяжелой преэклампсии применяют по 10 мг через каждые 3–4 ч.

Таблетки ретард принимают 2–3 раза в день, ультраретард (**кордипин XL, коринфар UNO, нифекард XL, осмо-адалат**) — 1 раз в день.

Комбинированные препараты нифедипина и **β -блокатора** см. стр. 299.

Внутривенно ▶

Внимание! Раствор нифедипина является фоточувствительным, поэтому его необходимо вводить в светозащитной упаковке и системе.

При гипертоническом кризе вводят 5 мг медленно в течение 4–8 ч (скорость введения составляет 10,4–20,8 мкг/мин, или 6,3–12,5 мг/ч). Максимальная суточная доза составляет 30 мг, длительность лечения — не более 3 суток.

■ Никардипин

Карден (Cardene)

| | |
|-----------------|---|
| <i>Astellas</i> | Капсулы 20 и 30 мг |
| | SR — капсулы ретард 30, 45 и 60 мг |

Производное дигидропиридина, оказывает сходное с нифедипином терапевтическое действие и имеет сходный профиль побочных эффектов. Назначают для лечения артериальной гипертензии и стенокардии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 60 мг/сутки на 2–3 приема; при необходимости повышают ее через каждые 3 дня. Обычная доза — по 20–40 мг 3 раза в сутки. Можно комбинировать препарат с **β -блокаторами**.

При стенокардии рекомендуют использовать ретардные формы: назначают по 1 капсуле ретард 1 раз в день. Эффективная суточная доза составляет 30–60 мг на 1–2 приема.

При почечно-печеночной недостаточности и застойной сердечной недостаточности дозу повышают с осторожностью.

Производные дигидропиридина II поколения

Блокаторы кальциевых каналов II поколения отличаются лучшими показателями фармакокинетики и большей избирательностью. У них реже развиваются побочные действия, связанные с колебаниями концентрации препарата в крови и стимуляцией симпатoadренальной системы. Как правило, их можно принимать 1–2 раза в день.

Исрадипин и **лацидипин** назначают только при артериальной гипертензии, **амлодипин**, **нисолдипин**, **нитрендипин**, **риодипин** и **фелодипин** можно применять при артериальной гипертензии и стенокардии.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия (вазоспастическая, стабильная) — кроме **исрадипина** и **лацидипина**.
- Синдром Рейно — **нитрендипин** и **фелодипин**.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная чувствительность между производными дигидропиридина), артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.), выраженный стеноз устья аорты, обострение ИБС (без одновременного приема β -блокаторов).

Осторожно назначают при печеночной недостаточности, а также при сократительной дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности (**амлодипин**, **нисолдипин** и **фелодипин** в меньшей степени влияют на течение сердечной недостаточности).

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, расстройство сна, боль в животе, тошнота, сердцебиение, одышка, артериальная гипотензия, периферические отеки (следствие перераспределения, а не задержки жидкости, поэтому плохо поддается терапии диуретиками), гиперплазия десен, гиперемия лица. *Редко* — сухость во рту, изменение вкуса, боль в груди, сердечная аритмия, тремор, парестезии, учащение мочеиспускания, полиурия, импотенция, гинекомастия, облысение, кашель, гипергликемия, аллергические реакции.

Наличие у **исрадипина** бронхолитического эффекта и отсутствие влияния на углеводный обмен делает его препаратом выбора у пациентов с сопутствующим бронхообструктивным синдромом и сахарным диабетом.

■ Амлодипин

| | |
|---|-------------------------|
| Акридипин (Akridipin) <i>Marvel</i> | Таблетки 2,5 и 5 мг |
| Амловас (Amlovas) <i>Unique</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Васкопин (Vascopin) <i>Pharmacare</i> | Таблетки 5 мг |
| Веро-амлодипин (Vero-amlodipinum) <i>Верофарм</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Калчек (Calcchek) <i>Ipca</i> | Таблетки 2,5, 5 и 10 мг |
| Кардилопин (Cardilopin) <i>Egis</i> | Таблетки 2,5, 5 и 10 мг |
| Норваск (Norvasc) <i>Pfizer</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Нормодипин (Normodipine) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Тенокс (Тенох) <i>KRKA</i> | Таблетки 5 и 10 мг |

Комбинированные средства с амлодипином смотри стр. 300.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день (у пожилых 2,5 мг), через 1 неделю при необходимости дозу увеличивают до 10 мг/сутки. Комбинированный препарат с ингибитором АПФ смотри стр. 299.

При стенокардии начальную дозу 2,5 мг внутрь 1 раз в день через 7–10 суток повышают до 10 мг 1 раз в день.

■ Асомекс (Asomex)

| | |
|----------------|---------------------|
| <i>Actavis</i> | Таблетки 2,5 и 5 мг |
|----------------|---------------------|

Левовращающий препарат амлодипина (S-амлодипин), вызывает меньше побочных эффектов, чем рацемическая смесь. Обычная доза составляет 2,5–5 мг 1 раз в сутки.

■ Амлодипин + аторвастатин

Кадует (Caduet)

| | |
|----------------|---------------------------------|
| <i>Godecke</i> | Таблетки 5 + 10 мг и 10 + 10 мг |
|----------------|---------------------------------|

Комбинация амлодипина и гиполипидемического средства из группы статинов аторвастатина (см. стр. 315).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 1 таблетке 1 раз в сутки.

■ Исрадипин

Ломир (Lomir)

| | |
|-----------------|-----------------|
| <i>Novartis</i> | Таблетки 2,5 мг |
|-----------------|-----------------|

Дозировка и применение*Внутри* ▶

Назначают при артериальной гипертензии по 2,5 мг 2 раза в день, в виде монотерапии или в комбинации с **диуретиком**. Через 2–4 недели дозу можно увеличивать на 5 мг/сутки до максимальной 20 мг/сутки. Обычная эффективная доза составляет 10 мг/сутки.

■ Лацидипин**Лаципил (Lacipil)**

Glaxo Таблетки 2 и 4 мг

Сакур (Sakure)

Оболенское Таблетки 2 и 4 мг

Дозировка и применение*Внутри* ▶

Назначают при артериальной гипертензии по 2 мг 1 раз в день; через 3–4 недели дозу можно увеличить до 4 мг/сутки (если состояние пациента не требует быстрого увеличения дозы) и, при необходимости, до 6 мг/сутки.

■ Нисолдипин**Сулар (Sular)**

AstraZeneca Таблетки 10, 20, 30 и 40 мг

Дозировка и применение*Внутри* ▶

Начальная доза составляет 20 мг 1 раз в день, повышают ее на 10 мг через каждые 7 дней. Обычная поддерживающая доза — 20–40 мг 1 раз в день. Не рекомендуют превышать дозу 60 мг/сутки.

У пожилых и пациентов с нарушением функции печени следует начинать лечение с дозы 10 мг 1 раз в день.

■ Нитрендипин**Байпресс (Baypress)**

Bayar Таблетки 20 мг
Мите — таблетки 10 мг

Нитрендипин (Nitrendipin)

Многие производители Таблетки 10 и 20 мг

Октидипин (Oktidipin)

ICN Таблетки 20 мг

Унипресс (Unipres)

КРКА Таблетки 10 и 20 мг

Дозировка и применение*Внутри* ▶

Назначают 20 мг 1 раз в день; в зависимости от эффекта дозу повышают до 40 мг (по 20 мг 2 раза в день) или снижают до 10 мг.

■ Риодипин**Форидон (Foridons)**

Grindex Таблетки 10 мг

Дозировка и применение*Внутри* ▶

Назначают по 20–30 мг 2 раза в день независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза составляет 150 мг. Начальный терапевтический эффект развивается к концу первой недели лечения, стойкий — через 2–3 недели.

■ Фелодипин**Ауронал (Auronal)**

Egis Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Плендил (Plendil)

AstraZeneca Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Фелодип (Felodip)

Galena/Norton Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Дозировка и применение*Внутри*

Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день (у пожилых — 2,5 мг 1 раз в день), поддерживающая — 5–10 мг/сутки. Дозу повышают с интервалом в 2 недели.

Глава 32

Активаторы калиевых каналов

Новая группа препаратов представляет собой вазодилататоры, механизм действия которых обусловлен открытием калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток, в результате происходит выход ионов калия из клетки и наступает гиперполяризация, которая препятствует поступлению ионов кальция в клетки. Так как калиевые каналы вовлечены в патогенез ишемии миокарда, полагают, что средства, способные активировать калиевые каналы, могут иметь клиническое значение при стенокардии, проявляя антиангинальный эффект и помогая переносить ишемию. Изучается также их роль в лечении артериальной гипертензии.

■ Никорандил

Икорел (Ikorel)

Rhone-Poulenc

Таблетки ретард 12,5 и 25 мг

Нитрат никотинамида, оказывает антиангинальное и периферическое вазодилатирующее действие, снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения пред- и постнагрузки без изменения сократимости миокарда. Кроме того, снижает АД, может вызвать тахикардию.

Действие начинается через 30 мин.

Показания

Стабильная и вазоспастическая стенокардия.

Возможно применение при артериальной гипертензии.

Противопоказания

Кардиогенный шок, артериальная гипотензия, нарушение функции левого желудочка.

Осторожно назначают при гиповолемии, низком систолическом АД, отеке легких, остром инфаркте миокарда и острой левожелудочковой недостаточности.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Головная боль (особенно в начале лечения), приливы крови к лицу, тошнота, рвота, головокружение, слабость, тахикардия, *редко* — миалгия, нарушение функции печени, ангионевротический отек.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза по 10 мг 2 раза в сутки (при развитии головной боли начальную дозу можно снизить

до 5 мг). Обычная доза — по 10–20 мг 2 раза в день, максимальная — по 30 мг 2 раза в день.

■ Пинацидил

Пиндак (Pindac)

Lilly

Таблетки ретард 12,5 и 25 мг

Расслабление гладкой мускулатуры сосудов обусловлено открытием калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток, в результате чего происходит выход калия из клеток и наступает гиперполяризация, которая препятствует поступлению ионов кальция. Снижение АД сопровождается пропорциональным повышением частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Вызывает задержку жидкости в организме (одновременно назначают *диуретик*). Пинацидил изучается также в качестве антиангинального средства: он вызывает расширение коронарных артерий и системное расширение артериол, таким образом, снижает постнагрузку на миокард. Способность укорачивать потенциал действия уменьшает вероятность развития сердечных аритмий типа *torsade de pointes*. В большой дозе проявляет свойства блокатора кальциевых каналов.

Показания

- Артериальная гипертензия средней и тяжелой степени (не является препаратом 1-го ряда).
- Вазоспастическая стенокардия (Принцметал).

Изучается возможность применения пинацидила при сердечной недостаточности (за счет снижения постнагрузки повышает сердечный выброс при сердечной недостаточности).

Противопоказания

Осторожно применяют при ишемической болезни сердца и выраженном атеросклерозе, т. к. повышение сердечного выброса увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Побочные действия

Чаще всего развиваются периферические отеки, возможно проаритмическое действие (в условиях ишемии миокарда). Другие побочные действия обычно не выражены (головокружение, головная боль, прилив крови к лицу).

У некоторых больных имел место волчаночноподобный синдром, но связь с приемом препарата не установлена.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Эффективная доза составляет обычно по 12,5–25 мг 2 раза в день, максимальная суточная — 200 мг.

Глава 33

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Общим свойством препаратов этой группы является способность тормозить активность ангиотензин I превращающего фермента (АПФ), что в результате приводит к снижению содержания ангиотензина II (сильного вазоконстриктора) и повышению уровня ренина (по механизму обратной связи). Существенное значение играет также способность активировать функцию калликреин-кининовой системы, влиять на функцию симпатoadреналовой системы, тонус блуждающего нерва, секрецию альдостерона и антидиуретического гормона (АДГ), высвобождение простагландинов E_2 и I_2 , оксида азота (NO) и других биологически активных веществ. В последнее время большое значение придается компенсаторному повышению активности фермента АПФ-II.

Системное расширение артериол снижает среднее, систолическое и диастолическое АД и общее периферическое сопротивление, не изменяя или повышая сердечный выброс. При застойной сердечной недостаточности ингибиторы АПФ уменьшают постнагрузку, ударный объем и частоту сердечных сокращений. Почечный кровоток увеличивается; скорость клубочковой фильтрации остается без изменений, при этом снижается внутривенное давление (у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, у которых функция почек поддерживается вазоконстрикцией артериол, ингибиторы АПФ снижают скорость клубочковой фильтрации). Снижение уровня альдостерона вызывает усиленное выведение натрия с уменьшением содержания жидкости в организме и венозного возврата к правому сердцу. Кроме того, отмечается снижение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности крови.

При длительном приеме ингибиторы АПФ уменьшают гипертрофию левого желудочка, тормозят рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов в меди артерий, восстанавливают функцию эндотелия при атеросклеротическом поражении, что еще больше снижает периферическое сосудистое сопротивление (смотри таблицу 33–1).

По фармакокинетическим свойствам выделяют несколько классов ингибиторов АПФ (по Orie L., 1994, 1999, с изменениями Б. А. Сидоренко и Д. В. Преображенского):

I класс — липофильные фармакологически активные средства, которые в печени преобразуются в неактивные метаболиты и выводятся с мочой (**каптоприл**).

II класс — липофильные пролекарства, которые становятся активными в результате метаболизма.

Подкласс IIA — препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60 %): **эналаприл, бенazeприл, зофеноприл, хинаприл, периндоприл, цилазаприл**.

Подкласс IIB — препараты с двумя основными путями элиминации: **моксиприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл**.

Подкласс IIC — препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60 %): **трандолаприл**.

III класс — гидрофильные вещества, которые не метаболизируются в организме, циркулируют в крови вне связи с белками и выводятся с мочой в неизменном виде (**лизиноприл**).

Выделяют также IV класс: двойные и тройные ингибиторы вазопептидаз.

Показания

- Артериальная гипертензия, в т. ч. реноваскулярная (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии). Комбинированные антигипертензивные препараты с ингибиторами АПФ смотри стр. 299–300.
- Острый инфаркт миокарда (с первых суток).
- Хроническая сердечная недостаточность (кроме **моксиприла**).
- Диабетическая нефро- и ретинопатия (даже при нормотензии).
- Стабильная стенокардия напряжения — преимущественно **периндоприл** и **рамиприл** (исследования «Еурога», «Норе»).

Противопоказания

Гиперчувствительность, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, артериальная гипотензия, выраженный аортальный и митральный стеноз (из-за риска снижения коронарного кровотока), обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, порфирия, ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, лейкопения, анемия.

Осторожно используют у пациентов с гиповолемией, гипонатриемией, гиперкалиемией, при подагре, системной красной волчанке, диффузных болезнях соединительной ткани (из-за риска нейтропении, особенно на фоне почечной недостаточности), при выраженной почечной недостаточности.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Внимание! Ингибиторы АПФ противопоказаны во время беременности. Их применение во II–III триместрах беременности может вызвать патологию и смерть плода. При установлении беременности препарат следует немедленно отменить.

Данных о применении препарата в период лактации недостаточно; грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают детям.

Таблица 33–1. Основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ

Сердечно-сосудистые эффекты

- системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, снижение ОПСС и постнагрузки на левый желудочек)
- венозная вазодилатация (снижение наполнения левого желудочка, т. е. преднагрузки)
- обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и миокардиофиброза (кардиопротекция)
- подавление гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что сопровождается увеличением просвета сосудов (вазопротекция)
- потенцирование эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на ацетилхолин и серотонин (вазопротекция)
- предотвращение дилатации левого желудочка (кардиопротекция)
- улучшение регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах
- антиишемические эффекты (при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении, в условиях «оглушенного миокарда» и кардиоплегии) (кардиопротекция)
- цитопротекция (сохранение макроэргических фосфатов и цитозольных ферментов внутри клеток) в условиях ишемии, гипоксии и анафилаксии
- потенцирование сосудорасширяющих эффектов нитро-вазодилаторов и предотвращение развития толерантности к нитратам

Почечные эффекты

- увеличение натрийуреза и диуреза, задержка калия в организме (калийсберегающее действие)
- вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (ренопротекция)
- снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (ренопротекция)
- увеличение кровотока в мозговом слое почек
- уменьшение проницаемости клубочкового фильтра в результате сокращения мезангиальных клеток

Побочные действия

- Першение в горле и сухой кашель (до 5 % всех пациентов; возникает обычно в течение первого месяца приема препарата, не зависит от дозы, реже развивается при приеме **фозиноприла** и при комбинации ингибитора АПФ и **блокатора кальциевых каналов**).
- Резкое снижение АД у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией (например, при застойной сердечной недостаточности или у лиц, получающих диуретики) с развитием тахикардии и приступа стенокардии.
- Нейтропения и агранулоцитоз, чаще у больных с поражением почек и/или сосудистыми коллагенозами; обычно проявляется через 3 месяца после начала приема препарата и исчезает после его отмены.
- Повышение мочевины и креатинина или обратимая протеинурия и нефротический синдром, обычно у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью.
- Анафилактоидные реакции с ангионевротическим отеком и потенциально смертельной обструкцией дыхательных путей, синдром Стивенса-Джонсона.
- *Другие*: кожная сыпь, извращение вкуса, головок-

- торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция)
- уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса (ренопротекция)
- торможение миграции моноцитов/макрофагов

Нейрогуморальные эффекты

- уменьшение образования ангиотензина II, а также ангиотензина III и ангиотензина IV, т. е. ослабление основных эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы
- уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- снижение активности симпатoadrenalной системы
- повышение тонуса блуждающего нерва
- нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов
- уменьшение высвобождения аргинин-вазопрессина
- уменьшение образования ангиотензин-(1–7) обладающего вазодилатирующим и натрийуретическим действием
- накопление брадикинина и других кининов в тканях и крови, т. е. потенцирование эффектов активации калликреин-кининовой системы, опосредованных главным образом V_2 -брадикининовыми рецепторами
- увеличение высвобождения оксида азота (эндотелиального фактора расслабления), простаглицлина (простаглицлана I_2) и простаглицлана E_2 в головном мозге, сосудистой стенке и почках
- увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшение образования ингибитора активатора плазминогена I типа, т. е. повышение фибринолитической активности крови
- уменьшение секреции эндотелина-1
- повышение содержания предсердного натрийуретического пептида (фактора) в крови и миокарде

Другие эффекты

- улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина)
- антиатерогенные эффекты
- противовоспалительное действие

ружение, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, метаболический ацидоз и гиперкалиемия вследствие вторичного гиперальдостеронизма, импотенция. *Редко* — холестатическая желтуха с потенциально смертельным молниеносным некрозом печени. При применении **мозксиприла** описано развитие гинекомастии.

Контроль

- Артериальное давление (регулярно).
- Функция почек и концентрация калия в сыворотке крови через 1–2 недели от начала приема и далее регулярно.

Взаимодействие с другими препаратами

При приеме *диуретиков*, ограничении соли, при диализе, при приеме *антигипертензивных средств*, повышающих концентрацию ренина в плазме, и *симпатолитиков* возможна внезапная чрезмерная гипотензия. У пациентов, получающих диуретики, рекомендуют начинать лечение ингибиторами АПФ с меньших доз, а у больных застойной сердечной недостаточностью диуретик следует отменить за 1–3 суток

до назначения ингибитора АПФ. Комбинированное применение ингибитора АПФ и салуретика снижает риск развития гипокалиемии (в настоящее время широко распространены комбинированные средства — ингибитор АПФ + диуретик; см. Комбинированные антигипертензивные средства, стр. 299).

При использовании калийсберегающих диуретиков (например, *спиронолактона*), калиевых добавок или заменителей соли возможно развитие гиперкалиемии.

Блокаторы кальциевых каналов потенцируют антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ (в настоящее время выпускают комбинированные средства — блокаторы кальциевых каналов + ингибиторы АПФ; см. стр. 300).

НПВС могут уменьшить гипотензивное действие ингибиторов АПФ (*индометацин* и *напроксен* в большей степени, чем *ибупрофен* и *аспирин*). Подобное взаимодействие не отмечено при применении **периндоприла**, который к тому же обладает гастропротективным действием при комбинации с НПВС.

Антациды могут нарушить всасывание **каптоприла** и **фозиноприла** (не отмечено для **рамиприла**).

Ингибиторы АПФ повышают концентрацию в крови *лития*, особенно у пациентов с заболеваниями печени и получавших диуретики.

Ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к *инсулину* и *гипогликемизирующим средствам* (в большей степени у пациентов с диабетом 2-го типа — инсулиннезависимым), вплоть до развития эпизодов клинически значимой гипогликемии, что может потребовать снижения дозы инсулина или гипогликемизирующих препаратов.

■ Каптоприл

Ангиоприл-25 (Angiopril-25)

Torrent Таблетки 25 мг

Апо-капто (Апо-сапто)

Apotex Таблетки 12,5, 25, 50 и 100 мг

Ацетен (Aceten)

Wockhardt Таблетки 25 мг

Блокордил (Blocordil)

КРКА Таблетки 12,5, 25 и 50 мг

Капотен (Capoten)

Многие производители Таблетки 12,5, 25, 50 и 100 мг

Каптоприл (Captopril)

Многие производители Таблетки 6,25, 12,5, 25, 50 и 100 мг

Рилкаптон (Rilcapton)

Medochemie Таблетки 25 и 50 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

- При артериальной гипертензии начинают лечение с дозы по 12,5 мг 2–3 раза в день, у пожилых и при комбинации с **диуретиками** доза составляет по 6,25 мг 2 раза в день (первый раз препарат следует принять лежа перед сном). При необходимости дозу повышают до 50 мг 3 раза в день.

- При гипертоническом кризе доза составляет 25 мг (при приеме под язык эффект развивается через 5–15 мин); при дегидратации или предварительном применении диуретиков можно использовать пробную дозу 6,25 мг.
- При остром инфаркте миокарда назначают по 6,25 мг 3 раза в день, в течение нескольких недель дозу можно увеличить до 150 мг/сутки на несколько приемов.
- При сердечной недостаточности назначают по 6,25–12,5 мг 3 раза в день под тщательным врачебным контролем, обычная поддерживающая доза составляет по 25 мг 3 раза в день. Если через 2 недели эффект от лечения недостаточен, дозу увеличивают до 50 мг 3 раза в день.
- При диабетической нефропатии назначают обычно по 75–100 мг/сутки на несколько приемов, при тяжелой почечной недостаточности начальная доза составляет по 12,5 мг 2 раза в сутки (при необходимости назначения диуретика предпочтение отдают петлевым диуретикам).

■ Эналаприл

Берлиприл (Berlipril)

Berlin Таблетки 5 мг
Chemie/Menarini

Веро-эналаприл (Vero-enalapril)

Верофарм Таблетки 5 и 10 мг

Инворил (Invoril)

Ranbaxy Таблетки 5 и 10 мг

Калпирен (Kalpiren)

Medochemie Таблетки 5, 10 и 20 мг

Миоприл (Myopril)

Unique Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Ренитек (Renitec)

Merck Таблетки 5, 10 и 20 мг

Эднит (Ednyt)

Gedeon Richter Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Эназил (Enazil)

Pliva Таблетки 10 мг

Эналаприл (Enalapril)

Многие производители Таблетки 5, 10 и 20 мг

Энам (Enam)

Dr.Reddys Таблетки 2,5, 5, 10 и 20 мг

Энап (Enap)

КРКА Таблетки 2,5, 5, 10 и 20 мг
0,125 % р-р для инъекций:
флакон 1 мл

Энаприл (Enapril)

Invas Таблетки 5 и 10 мг

Энаренал (Enarenal)

Polpharma Таблетки 5, 10 и 20 мг

Энвас (Envas)

Cadila Таблетки 5 и 10 мг

Энвиприл (Envipril)

Shreya Таблетки 2,5, 5, 10 и 20 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 5 мг/сутки, затем увеличивают ее до

10–40 мг/сутки на 1–2 приема. Эффект развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 6–8 ч и длится в течение 24 ч (у некоторых пациентов — 12–18 ч). Дозу уменьшают при нарушении функции почек.

- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 2,5 мг/сутки, увеличивают ее до 2,5–20 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 40 мг на несколько приемов. Дозу уменьшают у пациентов с гипонатриемией (натрий сыворотки менее 130 мэкв/л) и почечной недостаточностью.
- При бессимптомной левожелудочковой недостаточности начальная доза составляет по 2,5 мг 2 раза в день, повышают ее до 20 мг/сутки и делят на несколько приемов.

Внутривенно ▶

При гипертоническом кризе вводят внутривенно медленно (в течение 5 мин) 1,25 мг. Эффект развивается через 15–30 мин и длится около 6 ч. Большая эффективность разовой дозы более 1,25 мг не доказана, однако введение до 5 мг через каждые 6 ч обычно хорошо переносится. Максимальная суточная доза составляет 20 мг. Дозу уменьшают при нарушении функции почек, при одновременном приеме диуретиков и при риске развития артериальной гипотензии.

■ Беназеприл

Лотензин (Lotensin)

Novartis Таблетки 5, 10 и 20 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) начальная доза составляет 5 мг/сутки, поддерживающая — 20–40 мг/сутки на 1–2 приема. Опыт применения препарата в дозе 80 мг/сутки ограничен, превышение дозы 80 мг/сутки не рекомендуется.
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в день, поддерживающая — 5–10 мг (до 20 мг) в сутки.

■ Зофеноприл

Зокардис (Zocardis)

Berlin Chemie/Menarini Таблетки 7,5 и 30 мг

Дозировка и применение

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу повышают постепенно с интервалом 4 недели. Средняя доза — 30 мг 1 раз в день, максимальная суточная доза — 60 мг. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин) и печени дозу следует уменьшить на $\frac{1}{2}$. При проведении гемодиализа доза составляет $\frac{1}{4}$ от обычной.

- При остром инфаркте миокарда в 1-й и 2-й день назначают по 7,5 мг 2 раза в день, при хорошей переносимости на 3–4-й день дозу повышают до 15 мг 2 раза в день, далее с 5-го дня доза составляет по 30 мг 2 раза в день. После 6 недель приема лечение пациентов без признаков левожелудочковой недостаточности или сердечной недостаточности можно прекратить. Осторожно назначают пациентам с инфарктом миокарда старше 75 лет.

■ Периндоприл

Коверекс (Coverex)

Egis Таблетки 4 мг

Престариум (Prestarium)

Servier Таблетки 2 и 4 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии назначают 4 мг 1 раз в день; через 1 месяц дозу можно увеличить до максимальной 8 мг 1 раз в день. При необходимости комбинируют с калийсберегающим **диуретиком** (в идеале диуретик должен быть отменен за 3 дня до назначения периндоприла и назначен вновь при необходимости).
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 2 мг/сутки; поддерживающая — 2–4 мг 1 раз в день.
- При стабильной стенокардии напряжения начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель (у пожилых — 2 мг 1 раз в день в течение недели, далее 4 мг 1 раз в день), затем дозу можно увеличить до 8 мг 1 раз в день.

■ Хинаприл (квинаприл)

Аккупро (Accupro)

Pfizer Таблетки 5, 10, 20 и 40 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза при монотерапии составляет 10 мг 1 раз в день. Дозу увеличивают через каждые 2 недели до 40–80 мг/сутки на 2 приема. При сопутствующем приеме **диуретиков** начальная доза должна составлять 5 мг/сутки. В идеале диуретики должны быть отменены за 2–3 дня до начала лечения хинаприлом и вновь назначены, если монотерапия этим препаратом не позволяет контролировать АД.
- При сердечной недостаточности назначают по 5 мг 2 раза в день; дозу повышают каждую неделю до обычной дозы 20–40 мг/сутки на 2 приема. При нарушении функции почек дозу уменьшают.

■ Цилазаприл

Инхибейс (Inhibace)

Roche Таблетки 1, 2,5 и 5 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии назначают 2,5 мг 1 раз в день, максимальная суточная доза составляет 10 мг. При отсутствии эффекта комбинируют с калийсберегающим **диуретиком**.
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день, максимальная — 5 мг.

■ Мозексприл**Мозкс (Моех)***Schwarz* Таблетки 7,5 и 15 мг

Производитель рекомендует принимать мозексприл женщинам в постменопаузе, в т. ч. на фоне заместительной гормональной терапии.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При артериальной гипертензии назначают 3,75 мг 1 раз в день, затем увеличивают дозу до 7,5 мг. Максимальная суточная доза составляет 30 мг на 1 или 2 приема. При тяжелой артериальной гипертензии подбор дозы следует проводить в стационаре.

■ Рамиприл**Амприлан (Amprilan)***KRKA* Таблетки 1,25, 2,5, 5 и 10 мг**Корприл (Corpril)***Ranbaxy* Таблетки 1,25, 2,5 и 5 мг**Тритаце (Tritace)***Aventis* Таблетки 1,25, 2,5 и 5 мг**Топрил (Topril)***Torrent* Таблетки 2,5 и 5 мг**Хартил (Hartil)***Egis* Таблетки 2,5, 5 и 10 мг**Дозировка и применение***Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в день, если больной не принимает диуретики. Дозу увеличивают до 2,5–20 мг/сутки на 1 или 2 приема. При нарушении функции скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин начальная доза должна составлять 1,25 мг 1 раз в день, поддерживающая — 2,5–5 мг/сутки.
- При остром инфаркте миокарда назначают с первых суток 2,5 мг 2 раза в сутки (при плохой переносимости препарата начальную дозу можно снизить до 1,25 мг, но затем ее необходимо вновь увеличить), через 2 недели дозу повышают до 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза составляет по 2,5–5 мг 2 раза в день.
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 2,5 мг/сутки на 2 приема. Если развивается нежелательный гипотензивный эффект, дозу можно уменьшить вдвое, но затем постепенно

вновь повысить до 5 мг/сутки на 2 приема. Если пациент принимает диуретик и его нельзя отменить за 2–3 дня до назначения рамиприла, начальная доза ингибитора АПФ составляет 1,25 мг.

■ Спираприл**Квадроприл (Quadropril)***Pliva* Таблетки 6 мг**Дозировка и применение***Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 3 мг 1 раз в день, поддерживающая — 6 мг/сутки.
 - При хронической сердечной недостаточности начальная доза составляет 3 мг 1 раз в день, целевая — 6 мг 1 раз в день.
- При нарушении функции печени, почек и у пожилых менять дозу нет необходимости.

■ Трандолаприл**Гоптен (Gopten)***Abbott* Капсулы 0,5, 1, 2 и 4 мг**Дозировка и применение***Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 1 мг 1 раз в день (если пациент принимает **диуретик** и его нельзя отменить за 2–3 дня до назначения трандолаприла, начальная доза составляет 0,5 мг). При необходимости дозу повышают с интервалом 1 неделя. Обычно достаточна поддерживающая доза 2–4 мг/сутки на 1–2 приема, максимальная суточная доза — 8 мг.
 - При остром инфаркте миокарда назначают с первых суток в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки, затем постепенно дозу повышают до максимальной 4 мг/сутки.
 - При сердечной недостаточности начальная доза составляет 1 мг 1 раз в день, при хорошей переносимости можно повысить дозу до поддерживающей 4 мг/сутки или максимально переносимой.
- При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) начальная доза должна составлять 0,5 мг/сутки.

■ Фозиноприл**Моноприл (Monopril)***Bristol-Myers Squibb* Таблетки 10 и 20 мг**Дозировка и применение***Внутрь* ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день (как при предварительной отмене **диуретика**, так и в том случае,

если этого сделать не удалось), обычная эффективная доза — 20–40 мг/сутки; максимальная суточная — 80 мг.

- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в день, при этом пациента наблюдают на предмет развития ортостатической гипотензии в течение не менее 2 ч. Целевая доза составляет по 10 мг 2 раза в день, максимальная суточная доза — 40 мг.

При нарушении функции почек дозу менять нет необходимости.

■ Лизиноприл

| | |
|---|---------------------------------|
| Даприл (Dapril) <i>Medochemie</i> | Таблетки 5, 10 и 20 мг |
| Диротон (Diroton) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 2,5, 5, 10 и 20 мг |
| Зестрил (Zestril) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки 2,5, 5, 10, 20 и 40 мг |
| Лизиноприл (Lisinopril) <i>Многие производители</i> | Таблетки 2,5, 5, 10 и 20 мг |
| Лизинотон (Lisinoton) <i>Balkanpharma, Actavis</i> | Таблетки 10 мг |
| Лизорил (Lisoril) <i>Ipsa</i> | Таблетки 2,5, 5 и 10 мг |
| Липрил (Lipril) <i>Борщаговский ХФЗ</i> | Таблетки 10 мг |
| Листрил (Lisril) <i>Torrent</i> | Таблетки 5 и 10 мг |
| Синоприл (Sinopril) <i>Есзацибаси</i> | Таблетки 10 мг |

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 10 мг/сутки, затем ее увеличивают до 20–40 мг/сутки на 1 прием. Эффект развивается через 4–6 ч и длится 24 ч (до 36 ч). Максимальная суточная доза — 80 мг.
- При остром инфаркте миокарда пациентам с САД выше 120 мм рт. ст. назначают 5 мг в течение первых 24 ч от начала заболевания, затем 5 мг в следующие 24 ч, затем 10 мг в последующие сутки и продолжают прием 10 мг 1 раз в день в течение 6 недель. При САД 100–120 мм рт. ст. начальная доза составляет 2,5 мг, затем дозу повышают до поддерживающей 5 мг/сутки. При снижении САД ниже 90 мм рт. ст. длительностью более 1 ч лечение прекращают.
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 5 мг/сутки; затем увеличивают ее до максимальной 20 мг/сутки.
- При диабетической нефропатии начальная доза составляет 2,5 мг/сутки. Необходимо поддерживать диастолическое давление ниже 75 мм рт. ст. у па-

циентов с нормотензией и сахарным диабетом 1-го типа (инсулинзависимым) и ниже 90 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (инсулиннезависимым). Обычная поддерживающая доза составляет 10–20 мг/сутки.

У пациентов, принимающих диуретики, у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гипонатриемией (натрий сыворотки менее 130 экв/мл) и у пожилых дозу уменьшают.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Антагонисты рецепторов ангиотензина II обладают сходным с ингибиторами АПФ действием: представители обеих групп «выключают» прессорный эффект ангиотензина II, его влияние на почечный кровоток и секрецию альдостерона. Однако в отличие от ингибиторов АПФ, которые не влияют на независимые от АПФ пути образования ангиотензина II, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов блокируют сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II и других ангиотензинов, поэтому в некоторых случаях они более эффективны и лучше переносятся, чем ингибиторы АПФ (не вызывают сухого кашля, угнетения гемопоеза и ангионевротического отека, не ухудшают эректильную функцию у мужчин).

Все антагонисты АТ₁-ангиотензиновых рецепторов являются производными имидазола и обладают длительным антигипертензивным действием при приеме внутрь. Их клинический эффект обусловлен снижением артериальной вазоконстрикции и повышенного внутриклубочкового давления, уменьшением секреции альдостерона, антидиуретического гормона (АДГ) и других биологически активных веществ. Определенное значение имеет центральное и периферическое симпатолитическое действие. При длительном приеме они уменьшают пролиферативные процессы, опосредованные биологически активными веществами. Из-за отсутствия влияния на кининовую систему не оказывают кардиопротективного действия.

Кроме того, **лосартан** усиливает выведение мочевой кислоты.

Показания

- Артериальная гипертензия (возможна комбинация с **диуретиком**; комбинированные препараты с диуретиком см. стр. 301). Обычно назначают пациентам, плохо переносящим **ингибиторы АПФ**.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии) — **валсартан, кандесартан, лосартан**.
- Острый инфаркт миокарда с сократительной дисфункцией левого желудочка — **валсартан**.
- Нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2-го типа — **ирбесартан**.

- Нефропатия при сахарном диабете 2-го типа — лосартан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия. Осторожно назначают пациентам с аортальным и митральным стенозом и при нарушении функции печени, а также при стенозе почечных артерий.

Телмисартан — осторожно назначают при обострении язвенной болезни, противопоказан при механической желтухе и нарушении функции печени.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Внимание! Применение во II–III триместрах беременности может вызвать патологию и смерть плода. При установлении беременности препарат следует немедленно отменить.

Данных о применении препарата в период лактации недостаточно; грудное вскармливание следует прекратить. Не применяют у детей.

Побочные действия

Развиваются редко, слабо выражены и обычно не требуют лечения и отмены препарата: головная боль, головокружение, слабость, диарея, *очень редко* — сухой кашель. При тяжелой сердечной недостаточности и стенозе почечных сосудов возможно ухудшение функции почек. При предшествующей терапии диуретиками возможно развитие артериальной гипертензии. Возможно также развитие гиперкалиемии.

Валсартан — усталость, *редко* — нейтропения.

Ирбесартан — диспепсия, приливы крови к лицу, тахикардия, астения, артралгия, миалгия, звон в ушах.

Кандесартан — гриппоподобный синдром, миалгия, артралгия, боли в животе, периферические отеки.

Лосартан — изменение вкуса, миалгия, *редко* — гепатит, анемия (в случае выраженной почечной недостаточности), васкулит (включая пурпuru Шенлейна-Геноха).

Телмисартан — развитие инфекции верхних дыхательных и мочеполовых путей, миалгия, желудочно-кишечные расстройства (*редко* — желудочно-кишечное кровотечение).

Эпросартан — метеоризм, артралгия, ринит, *редко* — гипертриглицеридемия, анемия, ангионевротический отек.

■ Валсартан

Диован (Diovan)

Novartis

Капсулы 80 и 160 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии начальная доза составляет 80 мг 1 раз в день, при необходимости

через 4 недели дозу повышают до 160 мг. Максимальный эффект развивается через 2–4 недели от начала лечения. При недостаточной эффективности добавляют **диуретик** (комбинированный препарат валсартана и диуретика см. стр. 301).

- При хронической сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза составляет по 40 мг 2 раза в день, целевая — по 160 мг 2 раза в день.

- При остром инфаркте миокарда начальная доза составляет 20 мг, дозу постепенно повышают до обычной — по 160 мг 2 раза в день.

При почечной недостаточности менять дозу нет необходимости.

■ Ирбесартан

Апровель (Aprovel)

Sanofi-Synthelabo

Таблетки 75, 150 и 300 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 150 мг 1 раз в день; при необходимости через 2–4 недели дозу можно повысить до 300 мг/сутки. Максимальный эффект развивается через 6–8 недель лечения. При недостаточной эффективности добавляют **диуретик** (комбинированный препарат ирбесартана и диуретика см. стр. 301). При почечной недостаточности менять дозу нет необходимости.

■ Кандесартан

Атаканд (Atacand)

AstraZeneca

Таблетки 4, 8 и 16 мг

Кандесар (Candesar)

Ranbaxy

Таблетки 4, 8 и 16 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии назначают 8 мг 1 раз в день; при необходимости через 2–4 недели дозу можно повысить до 16–32 мг/сутки. При недостаточной эффективности добавляют **диуретик** (комбинированный препарат антагониста кандесартана и диуретика см. стр. 301).

- При хронической сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в день, целевая — 32 мг 1 раз в день.

При нарушении функции почек и печени дозу уменьшают вдвое.

■ Лосартан (лозартан)

Брозаар (Brozaar)

Брынцалов

Таблетки 50 мг

Козаар (Cozaar)

Merck

Таблетки 12,5 и 50 мг

Лозап (Lozap)

Zentiva

Таблетки 12,5 и 50 мг

Лориста (Lorista)
КРКА Таблетки 12,5, 25, 50 и 100 мг

Презартан (Presartan)
Ipca Таблетки 25 и 50 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При артериальной гипертензии назначают 50 мг 1 раз в день. Максимальный эффект развивается через 3–6 недель от начала лечения. При необходимости дозу повышают до 100 мг/сутки. Можно добавить **диуретик** (комбинированный препарат лосартана и диуретика см. стр. 301).
- При сердечной недостаточности начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в день; дозу постепенно увеличивают с интервалом 1 неделя (12,5 мг/сутки; 25 мг/сутки; 50 мг/сутки) до обычной поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в день.

При почечной недостаточности и у пожилых снижать дозу нет необходимости (у пациентов старше 75 лет и при выраженной почечной недостаточности рекомендуют снизить дозу до 25 мг/сутки).

■ Телмисартан

Микардис (Micardis)
Boehringer Таблетки 40 и 80 мг

Прайтор (Pritor)
Glaxo Таблетки 40 и 80 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 40 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 80 мг. Максимальный эффект развивается через 4–8 недель от начала лечения. При недостаточной эффективности добавляют **диуретик**.

При почечной недостаточности дозу уменьшают вдвое.

■ Эпросартан

Теветен (Teveten)
Solvay Таблетки 400 и 600 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии назначают 600 мг 1 раз в день. Максимальный эффект наступает через 2–3 недели от начала лечения. При недостаточной эффективности добавляют диуретик или блокатор кальциевых каналов.

Ингибиторы ренина

Новая группа лекарственных средств, прямо ингибирующих ренин, который превращает ангиотензиноген в ангиотензин I.

■ Алискирен

Разилес (Rasilez)
Novartis Таблетки 150 и 300 мг

Показания

Артериальная гипертензия (в виде моно- или комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при одновременном приеме **диуретиков**, стенозе почечных артерий, нарушении функции почек, сахарном диабете и сердечной недостаточности.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Диарея, сыпь, *редко* — ангионевротический отек, анемия, гиперкалиемия.

Первый прием может вызвать выраженную артериальную гипотензию (особенно при одновременном приеме диуретиков и диете с ограничением потребления соли).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет 150 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу повышают до 300 мг 1 раз в сутки.

Глава 34

Средства для лечения легочной артериальной гипертензии

Для лечения легочной артериальной гипертензии применяют **бозентан** и **ситаксентан** внутрь, **илопрост** ингаляционно или внутривенно, описано также применение **силденафила** внутрь по 20 мг 3 раза в день (смотри стр. 495).

■ Бозентан

Траклир (Tracleer)

Patheon Таблетки 62,5 и 125 мг

Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ETA и ETB. Эндотелин-1 — мощный вазоконстриктор, при связывании с рецепторами ETA и ETB, расположенными в эндотелии и гладких миоцитах сосудов, индуцирует фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, проявляет провоспалительную активность.

Показания

Легочная артериальная гипертензия (первичная и вторичная).

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия (САД < 85 мм рт. ст.), острая порфирия, умеренная и тяжелая печеночная недостаточность, исходное повышение трансаминаз более чем в 3 раза, одновременный прием *циклоспорина*.

Избегают резкого прекращения регулярного приема.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 12 лет. Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежную контрацепцию.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту, ректальное кровотечение, нарушение функции печени, приливы, артериальная гипотензия, сердцебиение, периферические отеки, боли в области сердца, одышка, головная боль, головокружение, слабость, боли в конечностях, анемия, реакции гиперчувствительности.

Контроль

- Артериальное давление.
- Уровень гемоглобина до начала лечения и ежемесячно в течение первых 4 месяцев, затем 1 раз в 3 месяца.

- Функция печени до начала лечения, ежемесячно во время приема и через 2 недели после повышения дозы.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 62,5 мг 2 раза в день, через 4 недели дозу повышают до 125 мг 2 раза в день. Максимальная доза — по 250 мг 2 раза в день.

■ Ситаксентан

Телин (Thelin)

Pfizer Таблетки 100 мг

Высокоселективный антагонист рецепторов эндотелина типа A, способствует снижению давления в легочной артерии.

Показания

Легочная артериальная гипертензия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, периферические отеки, приливы, головная боль, бессонница, слабость, головокружение, снижение уровня гемоглобина, увеличение протромбинового времени, повышение МНО, мышечные спазмы, заложенность носа, носовое кровотечение.

Контроль

- Функция печени до начала лечения и ежемесячно во время приема.
- Уровень гемоглобина до начала лечения, через 1–3 месяца, затем каждые 3 месяца.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет по 100 мг 1 раз в день.

■ Илопрост

Вентавис (Ventavis)

Schering Р-р для ингаляций 10 мкг/мл: флаконы

Иломедин (Ilomedin)

Schering Концентрат для приготовления инфузии 20 мкг/1 мл и 67 мкг/2,5 мл

Аналог простациклина, активирует аденилатциклазу и вызывает вазодилатацию; дозозависимо снижает давление и сосудистое сопротивление в легочной

артерии, давление в правом желудочке. Являясь антагонистом биологических эффектов эндотелина и тромбоксана, а также ингибитором TNF α , оказывает также антиагрегационное, антипролиферативное, противовоспалительное и цитопротективное действие.

Показания

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нестабильная стенокардия, срок менее 6 месяцев после инфаркта миокарда и менее 3 месяцев после инсульта, декомпенсация сердечной недостаточности, тяжелая сердечная аритмия, врожденные или приобретенные пороки сердца, артериальная гипотензия (САД < 85 мм рт. ст.), печеночная недостаточность.

Осторожно применяют при нестабильной легочной гипертензии с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью и повышенным риском развития кровотечения.

Не применяют во время беременности (следует исключить беременность до начала лечения) и в период лактации.

Побочные действия

Вазодилатация, артериальная гипотензия, синкопе, кашель, головная боль, боли в горле, тошнота, боли в грудной клетке.

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

Начальная доза 2,5 мкг, со второй дозы используют уже 5 мкг, при хорошей переносимости поддерживающая доза составляет по 5 мкг 6–9 раз в день, при плохой — дозу снижают до 2,5 мкг 6–9 раз в день.

Внутривенно ▶

Вводят в виде 6-часовой ежедневной инфузии в условиях тщательного мониторинга (постоянная инфузия в течение нескольких суток не рекомендуется из-за риска развития тахифилаксии). В течение первых 2–3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата — лечение начинают со скорости введения 0,5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают на 0,5 нг/кг/мин примерно через каждые 30 мин под контролем ЧСС и АД. Точную скорость инфузии рассчитывают на основе массы тела и максимальной переносимой дозы в пределах 0,5–2,0 нг/кг/мин. Длительность лечения — 4 недели.

В случае развития тяжелых побочных действий инфузию необходимо прервать. Лечение возобновляют обычно через 4 нед, применяя дозы, которые большой хорошо переносил в первые 2–3 дня предыдущего курса лечения.

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени дозу снижают в 2 раза.

Глава 35

Другие антигипертензивные средства

В качестве других антигипертензивных средств применяют **препараты центрального действия** (α_2 -адренергические агонисты ЦНС и селективные агонисты имидазолиновых рецепторов), **симпатолитики**, **периферические вазодилататоры** и **спазмолитические средства**.

Средства центрального действия

Внимание! При приеме средств центрального действия следует избегать деятельности, требующей повышенного внимания.

Во время курсового лечения данными препаратами следует избегать одновременного употребления алкоголя.

Центральные α_2 -адренергические агонисты

Возбуждение α_2 -адренергических рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга вызывает снижение его тонуса и уменьшение симпатической импульсации из ЦНС.

Целесообразно сочетание центральных α_2 -агонистов с **диуретиками** (чаще — **тиазидными**), **β -блокаторами** и **периферическими вазодилататорами**; нерационально сочетать их с **блокаторами кальциевых каналов**.

■ Клонидин

Катапресан (Catapresan)

Boehringer Таблетки 0,15 мг
0,015 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Клофелин (Clophelinum)

Многие производители Таблетки 0,075 и 0,15 мг
0,01 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Производное имидазола, снижает тонус сосудодвигательного центра и уменьшает симпатическую импульсацию из ЦНС, периферическое сопротивление, тонус почечных сосудов, урежает сердечный ритм и снижает АД. Возбуждение периферических α_2 -адренорецепторов с вазоконстрикцией обуславливает кратковременный подъем АД при внутривенном введении. Обладает также сродством к имидазолиновым рецепторам.

Кроме того, тормозит соматовегетативные проявления алкогольной абстиненции, снижает продукцию водянистой влаги и улучшает ее отток, снижая

внутриглазное давление. Обладает выраженным седативным действием. При длительном приеме способствует задержке жидкости в организме.

Потенцирует действие наркотических анальгетиков; включение в премедикацию позволяет предотвратить развитие гипертонического криза и уменьшить выраженность послеоперационного озноба.

Показания

- Артериальная гипертензия (в настоящее время применение ограничено, в основном, гипертоническим кризом).
- Дополнительное средство для премедикации перед анестезией (у пациентов с повышенным риском развития гипертонического криза).
- Алкогольная абстиненция.
- Акатизия (экстрапирамидные расстройства при применении антипсихотических средств; см. стр. 74), синдром Жиля де ла Туретта.
- Постгерпетическая нейропатия.
- Региональное обезболивание в онкологической практике (см. стр. 178).
- В офтальмологической практике: открытоугольная глаукома (см. стр. 926).

В настоящее время для профилактики мигрени не используют. Также ограничено применение у женщин в постменопаузе для уменьшения вазомоторных симптомов (из-за выраженности побочных действий).

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, АВ блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, психическая депрессия, в т. ч. в анамнезе.

Осторожно используют при тяжелой коронарной недостаточности, недавнем инфаркте миокарда, цереброваскулярной патологии, синдроме Рейно и других нарушениях периферического кровообращения, хронической почечной недостаточности, порфирии.

Применение у беременных ограничено только случаями явной необходимости, кормление грудью следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Почти у 50 % пациентов наблюдается сухость во рту и седативный эффект. Эти явления уменьшаются через 2–4 недели, но у части больных из-за этого (а также вследствие желудочно-кишечных расстройств, импотенции или головокружения) прием препарата приходится прекращать.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, брадикардия, сердечная аритмия.

Со стороны ЦНС: нарушение сна, депрессия или возбуждение, нервозность, парестезии.

Кожные проявления: сыпь, ангионевротический отек, крапивница, алопеция, зуд.

Другие: гипергликемия, повышение КФК, гинекомастия, задержка мочи, повышение чувствительности к алкоголю.

При быстром внутривенном введении возможно преходящее повышение АД, связанное со стимуляцией периферических адренорецепторов.

Предупреждение

- При использовании препарата в качестве монотерапии артериальной гипертензии могут наблюдаться задержка жидкости в организме, увеличение массы тела и снижение гипотензивного эффекта. При длительном приеме отмечено также развитие толерантности (устойчивости), требующей увеличения дозы.
- Клонидин отменяют постепенно, обычно в течение 2–4 суток. Внезапная отмена препарата может привести к гипертоническому кризу с симпатической гиперактивностью (головной болью, ажитацией, тремором, болями в животе, тахикардией), особенно у пациентов, получающих β -блокаторы (например, *пропранолол*). Описано также появление тошноты, рвоты, сердечной аритмии; есть сообщения о развитии цереброваскулярной недостаточности, гипертонической энцефалопатии и смерти.

При одновременном приеме с β -блокаторами при необходимости отмены антигипертензивного лечения следует сначала отменить β -блокатор, затем постепенно отменить клонидин.

При развитии синдрома «отмены» следует возобновить прием клонидина; в случае гипертонического криза клонидин вводят парентерально. Можно назначать также **фентоламин** и **празозин**.

Взаимодействие с другими препаратами

Применение *трициклических антидепрессантов* и *нифедипина* уменьшает гипотензивный эффект клонидина. *Верапамил* способен усилить фармакологические и токсические эффекты клонидина (с развитием АВ блокады и артериальной гипотензии).

Празозин снижает гипотензивный эффект клонидина.

Алкоголь, барбитураты, препараты для наркоза, седативные препараты и метилтестостерон усиливают угнетение ЦНС.

Клонидин может усугубить вызванную *инсулином* гипогликемию.

При одновременном приеме с *препаратами дигиталиса* может возникнуть брадикардия и АВ блокада.

Клонидин снижает эффективность *леводопы*.

Дозировка и применение

Внутрь ►

При артериальной гипертензии начальная доза составляет по 0,1 мг 2 раза в день (у пожилых пациентов дозу уменьшают). Повышают дозу через каждые 2–3 дня на 0,1 мг/сутки до достижения желаемого эффекта. Обычная поддерживающая доза — 0,2–0,6 мг/сутки. Неравномерное суточное

распределение дозы и прием большей ее части на ночь уменьшает сонливость. При заболевании почек дозу необходимо уменьшить.

При гипертоническом кризе принимают 0,1–0,2 мг, затем при необходимости по 0,05–0,1 мг каждый час (максимальная доза составляет 0,6 мг).

При алкогольной абстиненции назначают по 0,3–0,6 мг через каждые 6 ч.

При синдроме Жилия де ла Туретта доза составляет 0,15–0,2 мг/сутки.

При постгерпетической нейропатии доза составляет 0,2 мг/сутки.

Для купирования вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе принимают 0,1–0,4 мг/сутки (в настоящее время по этому показанию клонидин используют редко).

Парентерально ▶

При гипертоническом кризе или в случае высокого АД, когда прием таблеток внутрь не дает должного эффекта, вводят 0,05–0,15 мг (0,5–1,5 мл 0,01 % раствора) внутримышечно или подкожно.

Внутривенно вводят в разведении 0,5–1,0 мл 0,01 % раствора в течение 3–5 мин. При необходимости общую дозу доводят до 0,3 мг (3 мл); максимальная суточная доза — 0,75 мг. После парентерального введения пациент должен соблюдать постельный режим в течение 1,5–2 ч. Гипотензивный эффект при внутривенном введении длится 4–8 ч.

С целью премедикации перед анестезией вводят внутримышечно 0,1 мг (1 мл 0,01 % раствора) за 30–40 мин до операции (комбинируют с **бензодиазепинами**). Можно принять внутрь 0,075–0,15 мг за 8 ч до операции.

■ Метилдопа

Альдомет (Aldomet)

Merck Таблетки 250 и 500 мг

Допегит (Dopegit)

Egis Таблетки 250 мг

Предполагают, что метилдопа метаболизируется в организме до α -метилнорэпинефрина — сильного α_2 -адренергического агониста, который уменьшает симпатическую импульсацию из ЦНС. Гипотензивный эффект связан со снижением общего периферического сопротивления; кроме того, метилдопа умеренно снижает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений, подавляет активность ренина, уменьшает содержание в тканях серотонина, дофамина и норадреналина. Из основных побочных действий отмечают задержку выведения натрия и воды из организма, повышение активности барорецепторов и седацию.

Показания

Артериальная гипертензия. Частые побочные эффекты ограничивают его применение. Является

препаратом выбора при артериальной гипертензии у беременных.

Противопоказания

Заболевания печени в активной фазе (например, гепатит, цирроз), гиперчувствительность, депрессия, феохромоцитома, паркинсонизм.

Осторожно назначают при выраженном коронарном и церебральном атеросклерозе.

Применяют во время беременности по показаниям, избегают назначения в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Седация (уменьшается через 2–3 недели от начала лечения), ортостатическая гипотензия, сухость во рту, головокружение, астения, головная боль, снижение умственной активности, нарушение сна, импотенция, симптомы паркинсонизма.

У 10–20 % пациентов через 6–12 месяцев лечения выявляется положительный прямой тест Кумбса (реже, если доза не превышает 1 г/сутки). У части больных это может быть связано с развитием гемолитической анемии; в этом случае прекращают прием препарата и назначают **глюкокортикоиды**.

Возможны также лекарственная лихорадка (может сочетаться с эозинофилией или повышением активности в крови печеночных ферментов), поражение печени (с желтухой, *редко* — потенциально смертельный гепатоцеллюлярный некроз), обратимая лейкопения, кожная сыпь, миокардит, ретроперитонеальный фиброз, повышение чувствительности каротидного синуса с брадикардией и гипотензией, панкреатит, колит, гиперпролактинемия, гинекомастия, аменорея, хореоподобные движения у пациентов с двусторонним цереброваскулярным поражением.

Предупреждение

При длительном приеме (обычно через 1,5–3 месяца лечения) возможно развитие толерантности (устойчивости); может потребоваться увеличение дозы метилдопы.

Внезапное прекращение приема препарата может привести к гипертоническому кризу.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном приеме с другими **антигипертензивными препаратами, диуретиками, общими анестетиками и нитроглицерином** наблюдается усиление гипотензивного эффекта.

Гипотензивное действие ослабевает при одновременном приеме с **трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, симпатомиметиками**.

Повышает токсичность **галоперидола и лития**.

Усиливает гепатотоксичность **оральных контрацептивов**.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Начальная доза составляет по 250 мг 2–3 раза в день. Дозу увеличивают через каждые 2 дня на 250 мг на ночь (для уменьшения седативного эффекта). Обычная поддерживающая доза — 0,5–2 г/сутки на 2–4 приема; максимальная суточная доза — 3 г. Если при дозе 2 г/сутки АД не поддается коррекции, добавляют **тиазидный диуретик**; в этом случае дозу метилдопы следует уменьшить (например, до 500 мг/сутки на 2 приема).

У детей начальная доза составляет 10 мг/кг/сутки на 2–3 приема. Максимальная суточная доза — 65 мг/кг.

При нарушении функции почек и печени дозу уменьшают.

■ Гуанфацин

Эстулик (Estulic)

Egis

Таблетки 1 мг

Стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы сосудодвигательного центра и снижает симпатическую импульсацию из ЦНС. Из-за сродства к α_1 -рецепторам может вызвать артериальную гипертензию, за которой следует продолжительная вазодилатация и гипотензия со снижением сердечного выброса и периферического сопротивления и брадикардией.

Показания

Артериальная гипертензия, в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Есть сообщения о применении гуанфацина для лечения синдрома «отмены» при героиновой зависимости (в дозе 0,03–1,5 мг/сутки), для профилактики мигрени и уменьшения тошноты и рвоты (в дозе 1 мг/сутки).

Противопоказания

Артериальная гипотензия, кардиогенный шок.

Осторожно назначают при нарушении сердечной проводимости, психической депрессии, поражении сосудов головного мозга.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Брадикардия, артериальная гипотензия, седативный эффект, сухость во рту, астения, головокружение, запор, импотенция.

Предупреждение

При внезапном прекращении приема препарата возможен синдром «рикошета»: нервозность, возбуждение, артериальная гипертензия.

Взаимодействие с другими препаратами

Антидепрессанты ослабляют гипотензивное действие гуанфацина.

Нейролептики усиливают седацию, вызываемую гуанфацином.

Гуанфацин ослабляет эффект периферических α -адреноблокаторов и симпатомиметиков и усиливает депрессию миокарда, вызываемую β -блокаторами.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают 1 мг 1 раз в день на ночь (для уменьшения сонливости). Клинический эффект развивается через 1 неделю. При необходимости через 3–4 недели увеличивают дозу до 2 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 3 мг (при такой дозе выше риск побочных эффектов).

При заболевании почек используют меньшие дозы.

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов

Препараты этой группы селективно стимулируют центральные имидазолиновые рецепторы (I_1), отвечающие за тонус и рефлекторную активность симпатической нервной системы. Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов могут быть полезны, когда обычные антигипертензивные препараты (тиазидовые диуретики, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов) не позволяют в полной мере контролировать АД.

Внимание! При приеме селективных агонистов имидазолиновых рецепторов следует избегать деятельности, требующей повышенного внимания.

■ Моксонидин

Физиотенз (Physiotens)

Solvay

Таблетки 0,2, 0,3 и 0,4 мг

Цинт (Cynt)

Lilly

Таблетки 0,2, 0,3 и 0,4 мг

Селективный агонист центральных имидазолиновых рецепторов, является также агонистом α_2 -адренорецепторов в ЦНС. Снижает центральную и периферическую симпатическую импульсацию. При длительном приеме уменьшает гипертрофию левого желудочка, уменьшает признаки миокардиально-го фиброза, микроартериопатии, нормализует капиллярную сеть миокарда, снижает периферическое сосудистое сопротивление, содержание в крови ренина и ангиотензина II, адреналина и норадреналина в покое и при нагрузке, а также предсердного натрийуретического фактора (при нагрузке) и альдостерона, препятствуя задержке в организме натрия и воды.

Показания

Артериальная гипертензия (особенно у лиц с метаболическим синдромом).

Противопоказания

Гиперчувствительность, брадикардия (менее 50/мин), синдром слабости синусового узла, АВ блокада II–III степени, застойная сердечная недостаточность, выраженная коронарная недостаточность и нестабильная стенокардия, тяжелое поражение печени и почек, нарушение периферического кровообращения, паркинсонизм, депрессия, глаукома, эпилепсия.

Не применяют у детей младше 16 лет, во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Сухость во рту (обычно в начале лечения), слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, сонливость, угнетение ЦНС, периферические отеки, вазодилатация.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие других антигипертензивных средств и веществ, угнетающих функцию ЦНС (алкоголя, транквилизаторов, барбитуратов, нейролептиков).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 0,2 мг 1 раз в день; через 3 недели суточную дозу можно повысить до 0,4 мг на 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза — 0,6 мг. Гипотензивный эффект развивается через 2–4 ч и длится сутки.

При нарушении функции почек разовая доза не должна превышать 0,2 мг, суточная — 0,4 мг.

■ Рилменидин**Альбарел (Albarel)**

Egis Таблетки 1 мг

Тенаксум (Tenaxum)

Servier Таблетки 1 мг

Агонист центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов, в терапевтических дозах не влияет на функцию сердца, не вызывает задержки натрия и воды, ортостатических явлений (в т. ч. у пожилых), не влияет на почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, а также на жировой и углеводный обмен.

Длительность действия составляет 24 ч.

Показания

Артериальная гипертензия (особенно у лиц с метаболическим синдромом).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная психическая депрессия, тяжелое поражение функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: астения, бессонница, сонливость, повышенная утомляемость, чувство страха, депрессия, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, ортостатическая гипотензия, приливы.

Со стороны ЖКТ: боли в эпигастрии, сухость во рту, диарея или запор, тошнота.

Другие: кожная сыпь, *очень редко* — похолодание конечностей, зуд, периферические отеки.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с ингибиторами MAO и алкоголем.

Трициклические антидепрессанты уменьшают антигипертензивный эффект.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 1 мг 1 раз в день; через 1 месяц дозу можно повысить до 2 мг/сутки на 2 приема (утром и вечером). Отмену препарата производят постепенно.

Симпатолитические средства

Эти препараты получили свое название из-за способности стимулировать высвобождение норадреналина в пресинаптических окончаниях и одновременно нарушать его обратный захват, что быстро истощает запас нейромедиатора, как на периферии, так и в ЦНС.

■ Резерпин**Резерпин (Reserpine)**

Polfa Таблетки 0,1 и 0,25 мг

Алкалоид рауфольвии, истощает запасы катехоламинов (норадреналина и дофамина) и 5-гидрокситриптамина (серотонина) в центральных и периферических адренергических нейронах. Подавление симпатических функций ведет к уменьшению частоты сердечных сокращений, периферического сосудистого сопротивления и снижению АД. Истощение нейромедиаторов в ЦНС вызывает седативный и успокаивающий эффекты. В настоящее время применяют редко из-за наличия более эффективных и безопасных средств.

Показания

Артериальная гипертензия (обычно в составе комбинированной терапии; комбинированные средства с резерпином см. стр. 301).

Ранее широко применяли при психотических расстройствах, сопровождающихся ажитацией, при алкогольном делирии и для купирования вазомоторных симптомов у женщин в перименопаузе.

Противопоказания

Психическая депрессия (в т. ч. в анамнезе), язвенная болезнь, язвенный колит, необходимость проведения электроимпульсной терапии.

Осторожно применяют у больных с желчекаменной болезнью (может спровоцировать развитие желчной колики) и почечной недостаточностью.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Относительным противопоказанием является беременность (предпочтительны другие препараты); при назначении беременным новорожденного наблюдают для выявления затруднения носового дыхания. Грудное вскармливание следует прекратить. Не рекомендуют назначать детям.

Побочные действия

Со стороны ЦНС (наиболее частые): экстрапиримидные расстройства, седативный эффект, невозможность сосредоточиться, головная боль и головокружение, кошмары, депрессия.

Со стороны ЖКТ: диспептические расстройства, спазмы в животе и диарея (из-за повышения желудочно-кишечного тонуса, секреции кислоты и моторики).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обморок; брадикардия и артериальная гипотензия во время проведения хирургической анестезии (для ее купирования внутривенно вводят **норадреналин**).

Другие: периферические отеки, увеличение массы тела, импотенция, приливы, заложенность носа.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременный прием *дигиталиса* или *хинидина* может спровоцировать нарушение сердечного ритма.

Препарат нельзя назначать вместе с *ингибиторами МАО*.

Снижает эффективность *противопаркинсонических средств* и *симпатомиметиков*.

Барбитураты усиливают депрессию ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии начальную дозу 0,5 мг/сутки применяют в течение 1–2 недель, затем снижают до поддерживающей 0,1–0,25 мг/сутки, которую делят на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1 мг (более высокие дозы увеличивают частоту побочных эффектов).

Не рекомендуют назначать детям (при необходимости, суточная доза составляет 20 мкг/кг, но не более 0,25 мг).

При психотических расстройствах начальная доза составляет обычно 0,5 мг/сутки (от 0,1 до 1 мг).

Артериальные вазодилататоры

■ Гидралазин

Апрессин (Apressinum)

ICN

Таблетки 10 и 25 мг

Непосредственно расслабляет гладкую мускулатуру артериол и вызывает снижение общего периферического сопротивления с компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращений, ударного объема и сердечного выброса. За счет периферической дилатации артериол снижение диастолического давления происходит в большей степени, чем систолического. Рефлекторная симпатическая импульсация может привести к повышению уровня ренина и ангиотензина II и стимуляции продукции альдостерона с задержкой натрия и воды. Проблемой является также тахифилаксия.

В настоящее время применяют редко из-за наличия более эффективных и безопасных средств.

Близкий по строению и свойствам **дигидралазин** входит в состав некоторых комбинированных антигипертензивных средств, см. стр. 301.

Показания

Артериальная гипертензия, в комбинации с **диуретиком** (для ограничения задержки жидкости) и **β-блокатором** или **симпатолитиком** (рефлекторная тахикардия и другие побочные эффекты ограничивают возможность монотерапии).

В настоящее время для лечения застойной сердечной недостаточности применяют редко (главным образом, у лиц негроидной расы).

Противопоказания

Ишемическая болезнь сердца (возможно появление болей в сердце и ишемии миокарда), ревматическое поражение митрального клапана (может повысить давление в легочной артерии), гиперчувствительность.

Осторожно применяют у пациентов с нарушением мозгового кровообращения и прогрессирующим заболеванием почек.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Безопасность применения во время беременности и у детей не установлена. При применении гидралазина описано развитие тромбоцитопении, лейкопении, петехиальной кровоточивости и появление гематом у новорожденных, рожденных женщинами, которые принимали гидралазин. Симптомы исчезали самостоятельно в течение 1–3 недель. Производители рекомендуют избегать назначения гидралазина в III триместре беременности.

Осторожно применяют в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, анорексия, тошнота, рвота, диарея, сердцебиение, тахикардия, стенокардия.

Со стороны органов зрения: слезотечение, конъюнктивит.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия с парестезией, головокружение, тремор, психотические расстройства с развитием депрессии, дезориентации и беспокойства.

Гиперчувствительность: сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, артралгия, эозинофилия, *редко* — гепатит.

Со стороны ЖКТ: запор, паралитическая кишечная непроходимость.

Со стороны системы крови: снижение гемоглобина и содержания эритроцитов, лейкопения, агранулоцитоз и развитие пурпуры (в этих случаях необходимо прекращение лечения), лимфаденопатия, спленомегалия.

Другие: заложенность носа, отеки, мышечные спазмы, артериальная гипотензия, парадоксальный гипертензивный ответ, расстройство дыхания, задержка мочеиспускания, волчаночноподобный синдром (чаще при использовании дозы более 200 мг/сутки).

Взаимодействие с другими препаратами

Концентрация в крови гидралазина и β -блокаторов (*пропранолола* и *метопролола*) при совместном приеме может увеличиться.

Индометацин может снизить эффективность гидралазина.

Избегают назначения препарата вместе с *ингибиторами МАО*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При артериальной гипертензии гидралазин обычно добавляют в качестве третьего препарата в начальной дозе по 10–25 мг 2 раза в день; затем при необходимости дозу повышают до максимальной 300 мг/сутки на 2 приема. Прием вместе с пищей повышает биодоступность препарата.

При застойной сердечной недостаточности назначают по 25–50 мг 3–4 раза в день, при необходимости дозу повышают с интервалом 2 недели. Обычная поддерживающая доза — по 50–75 мг 4 раза в день.

Спазмолитики**■ Бендазол****Дибазол (Dibazol)**

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 20 мг 0,5 и 1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл |
|-----------------------------|--|

Непосредственно расслабляет гладкую мускулатуру кровеносных сосудов и внутренних органов. Обла-

дает непродолжительным (2–3 ч) и умеренным гипотензивным действием; обычно хорошо переносится.

Показания

Обострение гипертонической болезни, гипертонический криз, спазм периферических сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов (обычно комбинируют с другим спазмолитиком, например, **папаверином**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают за 2 ч до или через 2 ч после еды по 20–50 мг 2–3 раза в день в течение 3–4 недель.

Парентерально ▶

Для купирования гипертонического криза вводят внутримышечно или внутривенно 30–40 мг.

■ Бендазол + папаверин**Папазол (Papazolium)**

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки: Бендазол, 30 мг Папаверин, 30 мг |
|-----------------------------|--|

Комбинация спазмолитических средств.

Показания

Артериальная гипертензия, спазм гладкой мускулатуры внутренних органов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, пожилой возраст.

Побочные действия

Аллергические реакции, ухудшение течения сердечной недостаточности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 1 таблетке 2–3 раза в день.

Глава 36

Комбинированные антигипертензивные средства

Самыми частыми комбинациями, применяемыми для лечения артериальной гипертензии, являются:

- β-Блокатор + диуретик.
- β-Блокатор + дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

- Ингибитор АПФ + диуретик.
- Ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов.
- Антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик.
- Симпатолитик + диуретик.

Комбинированные средства обычно не предназначены для начальной терапии артериальной гипертензии. В последнее время предложен новый подход к назначению комбинированных препаратов, содержащих субтерапевтические дозы антигипертензивных средств, в дебюте заболевания.

Комбинированные антигипертензивные средства представлены в таблице 36–1.

Таблица 36–1. Комбинированные средства для лечения артериальной гипертензии

| Торговое название, производитель | Форма выпуска | Антигипертензивное средство, мг | Диуретик, мг | Обычная дозировка |
|--|---------------------------------|--|---|---|
| β-Адреноблокатор + диуретик | | | | |
| Атегексал композитум (Atehexal compositum) <i>Hexal</i> | Таблетки: 50/12,5 100/25 | Атенолол, 50 Атенолол, 100 | Хлорталидон, 12,5 Хлорталидон, 25 | 1–2 таблетки в сутки утром до еды |
| Вискальдикс (Viskaldix) <i>Novartis, Egis</i> | Таблетки | Пиндолол, 10 | Клопамид, 5 | 1 таблетка утром (максимум 2–3 таблетки/сутки на два приема) |
| Лодоз (Lodoz) <i>Merck</i> | Таблетки | Бисопролол, 2,5 Бисопролол, 5 Бисопролол, 10 | Гидрохлортиазид, 6,25 Гидрохлортиазид, 6,25 Гидрохлортиазид, 6,25 | 1 таблетка/сутки |
| Модукрен (Moducren) <i>Merck</i> | Таблетки | Тимолол, 10 | Амилорид, 2,5 Гидрохлортиазид, 25 | 1–2 таблетки/сутки |
| Теноретик (Tenoretic) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки: 50 100 | Атенолол, 50 Атенолол, 100 | Хлорталидон, 25 Хлорталидон, 25 | 1 таблетка/сутки 1 таблетка/сутки |
| Тенорик (Tenoric) <i>Ipsa</i> | Таблетки: 50/12,5 100/25 | Атенолол, 50 Атенолол, 100 | Хлорталидон, 12,5 Хлорталидон, 25 | 1 таблетка/сутки 1 таблетка/сутки |
| β-Адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов | | | | |
| Бета-Адалат (Beta-Adalat) <i>Bayer</i> | Капсулы | Атенолол, 50 Нифедипин, 20 (ретард) | – | 1 капсула/сутки (максимально 2 капсулы/сутки); при стенокардии 1 капсула 2 раза в сутки |
| Тениф (Tenif) <i>AstraZeneca</i> | Капсулы | Атенолол, 50 Нифедипин, 20 (ретард) | – | 1 капсула 2 раза в сутки |
| Логимакс (Logimax) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки | Метопролол сукцинат, 47,5 Фелодипин, 5 | – | 1 таблетка 1–2 раза в день |
| Ингибитор АПФ + диуретик | | | | |
| Аккуретик (Accuretic) <i>Pfizer</i> | Таблетки | Хинаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Амприлан НД (Amprilan HD) <i>KRKA</i> | Таблетки | Рамиприл, 5 мг | Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка/сутки |
| Амприлан НЛ (Amprilan HL) <i>KRKA</i> | Таблетки | Рамиприл, 2,5 мг | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Зесторетик (Zestoretic) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки: 10–12,5 20–12,5 | Лизиноприл, 10 Лизиноприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки 1 таблетки/сутки |
| Зокардис плюс (Zocardis plus) <i>Berlin-Chemie/Menarini</i> | Таблетки | Зофеноприл, 30 мг | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |

| Торговое название, производитель | Форма выпуска | Антигипертензивное средство, мг | Диуретик, мг | Обычная дозировка |
|---|------------------------------------|--|---|--|
| Ирузид (Iruzid) <i>Belupo</i> | Таблетки | Лизиноприл, 10 Лизиноприл, 20 Лизиноприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка/сутки 1 таблетка/сутки 1 таблетка/сутки |
| Капозид (Capozide) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Таблетки 25/12,5 Таблетки 50/25 | Каптоприл, 25 Каптоприл, 50 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка 1–3 раза в сутки 1 таблетка 1–2 раза в сутки |
| Капозид (Capozide) <i>Акрихин</i> | Таблетки Таблетки 25/25 | Каптоприл, 50 Каптоприл, 25 | Гидрохлортиазид, 25 Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка 1–2 раза в сутки |
| Ко-Ренитек (Co-Renitec) <i>Merck</i> | Таблетки | Эналаприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Лизоретик (Lisoretic) <i>Ipsa</i> | Таблетки | Лизиноприл, 10 Лизиноприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Липразид (Liprazid) <i>Борщаговский ХФЗ</i> | Таблетки | Лизиноприл, 10 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1–2 таблетки/сутки |
| Нолипрел (Noliprel) <i>Servier</i> | Таблетки Таблетки форте | Периндоприл, 2 Периндоприл, 4 | Индапамид, 0,625 Индапамид, 1,25 | 1 таблетка/сутки |
| Рениприл ГТ (Renipril HT) <i>ICN</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Синорезид (Sinorezid) <i>Eczasibasi</i> | Таблетки | Лизиноприл, 20 Лизиноприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 25 | |
| Фозид (Fozide) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Таблетки 10 Таблетки 20 | Фозиноприл, 10 Фозиноприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Хартил Д (Hartil D) <i>Egis</i> | Таблетки | Рамиприл, 2,5 Рамиприл, 5 | Гидрохлортиазид, 12,5 Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка/сутки |
| Эналаприл Н (Enalapril H) <i>Здоровье</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 25 | |
| Эналаприл HL (Enalapril HL) <i>Здоровье</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Энап Н (Enap H) <i>КРКА</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 25 | 1–2 таблетки/сутки |
| Энам Н (Enam H) <i>Dr Reddys</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 25 | |
| Энап HL (Enap HL) <i>КРКА</i> | Таблетки | Эналаприл, 10 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1–2 таблетки/сутки |
| Энап HL 20 <i>КРКА</i> | Таблетки | Эналаприл, 20 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Энзикс (Enzix) <i>Hemofarm</i> | Таблетки: Дуо Дуо форте | Эналаприл, 10 Эналаприл, 20 | Индапамид, 2,5 Индапамид, 2,5 | |
| Ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов | | | | |
| Амплитон (Ampliton) <i>Roche</i> | Таблетки Таблетки форте | Цилазаприл, 5 мг Амлодипин, 2,5 мг Цилазаприл, 10 мг Амлодипин, 2,5 мг | – – | 1 таблетка/сутки 1 таблетка/сутки |
| Тарка (Tarka) <i>Abbott</i> | Таблетки | Трандолаприл, 2 Верапамил, 180 (ретард) | – | 1 таблетка/сутки |
| Триапин (Triapin) <i>Aventis</i> | Таблетки Таблетки мите | Рамиприл, 5 Фелодипин, 5 (ретард) Рамиприл, 2,5 Фелодипин, 2,5 (ретард) | – – | 1 таблетка/сутки 1–2 таблетки/сутки |
| Экватор (Ekvator) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки | Амлодипин, 5 Лизиноприл, 10 | – | 1/2–1 таблетка/сутки |

| Торговое название, производитель | Форма выпуска | Антигипертензивное средство, мг | Диуретик, мг | Обычная дозировка |
|---|------------------|---|--|--|
| Антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик | | | | |
| Авалид (Avalide) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Таблетки | Ирбесартан, 150 и 300 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Атаканд плюс (Atacand plus) <i>AstraZeneca</i> | Таблетки | Кандесартан, 4 и 8 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Гизаар (Hysaar) <i>Merck</i> | Таблетки | Лосартан, 50 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1–2 таблетки/сутки |
| Кандесар Н (Candesar H) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки: | | | |
| | 8/12,5 | Кандесартан 8 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| | 16/12,5 | Кандесартан 16 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| | 32/12,5 | Кандесартан 32 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Коапровель (Co-Aprovel) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки | Ирбесартан, 150 и 300 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Ко-Диован (Co-Diovan) <i>Novartis</i> | Таблетки | Валсартан, 80 | Гидрохлортиазид, 12,5 | 1 таблетка/сутки |
| Лозап плюс (Lozap plus) <i>Zentiva</i> | Таблетки | Лосартан, 12,5 | Гидрохлортиазид, 50 | 1 таблетка/сутки |
| Лориста Н (Lorista H) <i>KRKA</i> | Таблетки | Лосартан, 12,5 | Гидрохлортиазид, 50 | 1 таблетка/сутки |
| Лориста НД (Lorista HD) <i>KRKA</i> | Таблетки | Лосартан, 100 | Гидрохлортиазид, 25 | 1 таблетка/сутки |
| Микардис плюс (Micardis plus) <i>Boehringer</i> | Таблетки: | | | |
| | | Телмисартан, 40 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| | | Телмисартан, 80 | Гидрохлортиазид, 12,5 | |
| Антагонист рецепторов ангиотензина II + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов | | | | |
| Эксфорж (Exforge) <i>Novartis</i> | Таблетки | Валсартан Амлодипин | 80 мг, 160 мг, 160 мг 5 мг, 5 мг, 10 мг | От таблетки 80/5 до 160/10 1 раз в сутки |
| Симпатолитическое средство + диуретик | | | | |
| Адельфан-Эзидрек (Adelphan-Esidrex) <i>Novartis</i> | Таблетки | Резерпин, 0,1 Дигидралазин, 10 | Гидрохлортиазид, 10 | 1–2 таблетки 3 раза в сутки |
| Барофан-зидрек (Barophane-zidrex) <i>Ipsa</i> | Таблетки | Резерпин, 0,1 Дигидралазин, 10 | Гидрохлортиазид, 10 | 1–2 таблетки 3 раза в сутки |
| Бринердин (Brinerdin) <i>KRKA, Novartis</i> | Драже | Резерпин, 0,1 Дигидроэргокристин, 0,5 | Клопамид, 5 | 1 драже 1–2 раза в сутки |
| Кристепин (Crystepin) <i>Lechiva</i> | Драже | Резерпин, 0,1 Дигидроэргокристин, 0,58 | Клопамид, 5 | 1 драже 1–2 раза в сутки |
| Норматенс (Normatens) <i>Polfa</i> | Драже | Резерпин, 0,1 Дигидроэргокристин, 0,5 | Клопамид, 5 | 1 драже 1–2 раза в сутки |
| Синепрес (Sinepres) <i>Lek</i> | Драже | Резерпин, 0,1 Дигидроэрготоксин, 0,6 | Гидрохлортиазид, 10 | 1 драже 1–2 раза в сутки (макс. 3 драже/сутки) |
| Трирезид-К (Triresid-K) <i>Pliva</i> | Таблетки | Резерпин, 0,1 Дигидралазин, 10 Калий, 350 | Гидрохлортиазид, 10 | 1 таблетка 1–2 раза в сутки (макс. 5 таблеток/сутки) |

Глава 37

Средства для лечения гипертонического криза

Целью лечения гипертонического криза считают не только нормализацию АД, но и предотвращение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиальной астмы, отека легких, инфаркта миокарда, разрыва расслаивающей аневризмы аорты, острого нарушения мозгового кровообращения).

При неосложненном гипертоническом кризе следует принять внутрь или под язык один из быстродействующих антигипертензивных препаратов (см. таблицу 37–1). При невозможности или неэффективности приема препаратов внутрь, а также при осложненном гипертоническом кризе (развитии энцефалопатии, стенокардии, левожелудочковой недостаточности) показано парентеральное введение антигипертензивных средств (см. таблицу 37–2). Во всех случаях в качестве препарата 2-го ряда может быть целесообразно парентеральное введение салуретика (**буметанид** 0,5–1 мг внутримышечно или внутривенно, **фуросемид** 20–40 мг внутримышечно или внутривенно; см. стр. 212). Если на фоне гипертонического криза развился острый коронарный синдром, препаратом выбора считают **нитроглицерин** (см. стр. 235).

Вазодилататоры

Для купирования гипертонического криза применяют вазодилататор артериального и венозного русла **натрия нитропруссид** и агонист дофаминовых рецепторов **фенолдопам**. Изучается эффективность и безопасность блокатора кальциевых каналов короткого действия **клевидипина**.

Ганглиоблокаторы применяют редко из-за наличия столь же эффективных, но более безопасных средств. Вазодилататор артериального русла **диазоксид** для купирования гипертонического криза в настоящее время не используют.

■ Натрия нитропруссид

Нанипрус (Naniprus)

Pharmachim Порошок лиоф. для инъекций: ампула 30 мг

Нитропруссид натрия (Nitroprussid natrium)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций флакон 50 мг

Ниприд (Nipride)

Roche Порошок лиоф. для инъекций флакон 50 мг

Прямой периферический вазодилататор артериального и венозного русла короткого действия, действие начинается немедленно и продолжается 1–3 мин (до 10 мин) после прекращения введения.

Таблица 37–1. Срочная антигипертензивная терапия для приема внутрь

| Препарат | Группа | Дозировка и применение ¹ | Начало действия, мин | Комментарии |
|---|--|--|---------------------------------|---|
| Нитроглицерин | Нитрат (см. стр. 236) | 0,5 мг под язык | 3–5 | Препарат выбора при сопутствующей стенокардии |
| Каптоприл | Ингибитор АПФ (см. стр. 285) | 25 мг под язык (при дегидратации или при терапии диуретиками принимают пробную дозу 6,25 мг) | 5–15 | Не показан у больных с двусторонним стенозом почечных артерий. Противопоказан во время беременности |
| Нифедипин (препараты короткого действия) ² | Блокатор кальциевых каналов (см. стр. 278) | 10 мг внутрь (можно разжевать и проглотить, не принимают под язык) | 15–30 (после разжевывания 5–15) | Не применяют при наличии тахикардии, нестабильной стенокардии и в остром периоде инфаркта миокарда. Препарат выбора при вазоспастической стенокардии и гипертензии у беременных |
| Клонидин (клофелин) ² | Центральный α ₂ -агонист (см. стр. 292) | 0,1–0,2 мг внутрь (можно принять под язык) | 30–60 (под язык — 15) | Особенно эффективен при нейровегетативном кризе |

¹При необходимости через 15–30 мин (для различных средств) возможен повторный прием разовой дозы.

²Нифедипин и клонидин не рекомендованы в США для купирования гипертонического криза (*JNC VII, 2003*).

Таблица 37–2. Срочная антигипертензивная терапия для парентерального введения

| Препарат | Группа | Дозировка и применение | Начало действия, мин | Комментарии |
|----------------------------------|--|--|---|--|
| Натрия нитропруссид | Вазодилатор (артериальный и венозный) | 0,3–10 мкг/кг/мин внутривенно капельно | немедленно | Снижает периферическое сосудистое сопротивление и потребность миокарда в кислороде, повышает сердечный выброс. Возможно ухудшение артериальной гипоксемии |
| Фенолдопам | Вазодилатор (специфический агонист D ₁ -дофаминовых рецепторов) | 0,03–0,1 мкг/кг/мин внутривенно капельно | немедленно | Обладает ренопротективным действием, эффективен при злокачественной гипертензии |
| Эсмолол | β-Блокатор (см. стр. 271) | 1 мг/кг внутривенно болюсно, затем капельно 150–300 мкг/кг/мин | 2 | Снижает ЧСС и потребность миокарда в кислороде, купирует аритмии, обусловленные гиперкатехоламинемией |
| Лабеталол | α- и β-адрено-блокатор (см. стр. 272) | 20 мг внутривенно болюсно, через 10 мин по 40–80 мг до коррекции АД (максимально 300 мг) | 5 | Снижает периферическое сосудистое сопротивление и АД, при этом блокирует рефлекторную симпатическую стимуляцию сердца, не влияет на сердечный ритм |
| Проксодолол | α- и β-адрено-блокатор (см. стр. 273) | 1–2 мг внутривенно, повторяют через 5 мин до коррекции АД (максимально 100 мг) | 5 | Снижает периферическое сосудистое сопротивление и АД, при этом блокирует рефлекторную симпатическую стимуляцию сердца, оказывает антиаритмическое действие |
| Нифедипин ¹ | Блокатор кальциевых каналов (см. стр. 278) | 5 мг внутривенно медленно в течение 4–8 ч (0,0104–0,0208 мг/мин, или 6,3–12,5 мг/ч) | – | Вызывает рефлекторную тахикардию, существует риск ухудшения коронарного кровотока. Длительный период полувыведения препятствует быстрому титрованию |
| Эналаприл | Ингибитор АПФ (см. стр. 285) | 1,25 мг внутривенно в течение 5 мин | 15–30 | При обезвоживании и предварительном приеме диуретиков возможно чрезмерное снижение АД |
| Клонидин (клофелин) ¹ | Центральный α ₂ -агонист (см. стр. 292) | 0,5–1,5 мл 0,01 % р-ра внутримышечно или 0,5–1,0 мл внутривенно | 30–60 (внутримышечно) или 3–6 (внутривенно) | При быстром внутривенном введении возможно первоначальное повышение АД |
| Магния сульфат | См. стр. 192 | 10 мл 20–25 % р-ра внутримышечно или внутривенно капельно или струйно | – | Особенно показан при судорогах и эклампсии |
| Дроперидол | Нейролептик с α-адреноблокирующим действием (см. стр. 152) | 2 мл 0,25 % р-ра внутримышечно или внутривенно струйно | – | Вызывает седацию; у больных феохромоцитомой может вызвать повышение АД и тахикардию |

| Препарат | Группа | Дозировка и применение | Начало действия, мин | Комментарии |
|---------------------------------|-----------------|---|--|-------------|
| Бендазол (дибазол) | Спазмолитик | 30–40 мг внутримышечно или внутривенно | 20–30 (внутри- мышечно) или 10–15 (внутри- венно) | |
| Азаметоний (пентамин) | Ганглиоблокатор | 0,3–0,5 мл 5 % р-ра внутривенно | | |
| Гексаметоний (бензогексоний) | Ганглиоблокатор | 0,5–1 мл 2,5 % р-ра внутримышечно или 0,2–0,5 мл внутривенно | | |

¹Нифедипин и клонидин не рекомендованы в США для купирования гипертонического криза (*JNC VI, 1997*).

Уменьшает пред- и постнагрузку за счет депонирования крови в венозном бассейне и снижения общего периферического сопротивления. Вызывает также незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и снижение сердечного выброса у пациентов с нормальной функцией левого желудочка. У больных с нарушенной функцией левого желудочка и повышенным конечно-диастолическим давлением увеличивает сердечный выброс. Сохраняет неизменными почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Быстро превращается в цианид в эритроцитах, далее метаболизируется в печени в тиоцианат и выделяется почками. Период полураспада нитропруссиды составляет несколько минут. Период полувыведения тиоцианата при нормальной функции почек — 3 дня. Необходимым компонентом метаболизма тиоцианата является **гидроксокобаламин** (в соединении с цианидами превращается в цианокобаламин), который применяют в качестве антидота при симптомах токсичности наряду с **натрия тиосульфатом** (см. стр. 939).

Показания

- Гипертонический криз. При расслаивающей аневризме аорты возможно ее прогрессирование (за счет повышения сердечного выброса), поэтому одновременно внутривенно вводят **β -блокатор**.
- Острый инфаркт миокарда с повышением АД (одновременно назначают **β -блокатор**), однако преимущество в этом случае отдают **нитроглицерину**, который не вызывает синдрома «обкрадывания».
- Застойная сердечная недостаточность (назначают для увеличения сердечного выброса; избегают избыточной артериальной гипотензии).
- Управляемая гипотензия во время хирургического вмешательства (следует соблюдать осторожность, т. к. нитропруссид натрия снижает компенсаторные реакции организма на гиповолемию и анемию).
- Артериальный спазм при эрготизме.

Противопоказания

Симптоматическая гипертензия на фоне артериовенозного шунта и коарктации аорты; нарушение

мозгового кровообращения.

Осторожно применяют у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью (нарушается клиренс тиоцианата) и гипотиреозом (тиоцианат ухудшает усвоение и связывание йода). Нитропруссид натрия может усугубить артериальную гипоксемию у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, поскольку препятствует гипоксической легочной вазоконстрикции, усугубляя таким образом вентиляционно-перфузионный дисбаланс.

Не применяют во время беременности и лактации, за исключением неотложных ситуаций при гипертензии, не поддающейся общепринятой терапии (при этом существует риск цианидной интоксикации плода, даже если у матери эти симптомы отсутствуют).

Побочные действия

Часто — слишком быстрое или чрезмерное снижение АД с тошнотой, рвотой, головной болью, сердцебиением, болями в грудной клетке, потливостью; купируется быстрым уменьшением скорости инфузии (может быть полезно придание пациенту положения Тренделенбурга с опущенным головным концом для увеличения венозного возврата крови к сердцу). *Редко* — цианидная интоксикация (с венозной гипероксемией, метаболическим ацидозом, гипоксией, заторженностью, описаны смертельные случаи; обычно при скорости введения более 2 мкг/кг/мин), метгемоглобинемия, нефротоксичность, нарушение функции тромбоцитов, повышение внутричерепного давления, дефицит витамина В₁₂.

Хроническая (тиоцианатная) токсичность: анорексия, тошнота, звон в ушах, пелена перед глазами, токсический психоз, судороги. Тиоцианатная интоксикация обычно развивается при длительном применении нитропруссиды натрия (более 3 суток).

Предупреждение

После прекращения инфузии нитропруссиды натрия возможно резкое повышение АД, поэтому необходимо назначение адекватной поддерживающей антигипертензивной терапии.

Взаимодействие с другими препаратами

Гипотензивный эффект усиливается при одновременном применении *ганглиоблокаторов*, летучих анестетиков (*фторотана, энфлурана*), *антигипертензивных средств* и большинства веществ, угнетающих функцию ЦНС.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! Натрия нитропруссид не вводят струйно. Раствор натрия нитропрussa следует защищать от света.

Вводят капельно в разведении 5 % раствором глюкозы (известно, что нитропруссид натрия совместим в одном флаконе с **эсмололом**). Во избежание слишком быстрого снижения АД начальная доза составляет 0,3 мкг/кг/мин. Скорость введения повышают постепенно на 0,5 мкг/кг/мин под контролем АД. Средняя эффективная доза — 3 мкг/кг/мин; пожилые пациенты более чувствительны к действию нитропрussa. Максимальная скорость введения — 10 мкг/кг/мин (из-за риска цианидной интоксикации максимальную дозу применяют не более 10 мин).

При применении нитропрussa натрия для повышения сердечного выброса при застойной сердечной недостаточности дозу повышают до развития артериальной гипотензии.

Инфузию нитропрussa следует прекращать постепенно в течение 10–30 мин.

Скорость инфузии натрия нитропрussa см. таблицу 37–3. Для получения концентрации 200 мкг/мл вводят 50 мг натрия нитропрussa в 250 мл инфузионной среды, 100 мкг/мл — в 500 мл, 50 мкг/мл — 1 л.

■ Фенолдопам

Корлопам (Corloпам)

Neurex Концентрат для инъекций 10 мг/мл

Вазодилататор короткого действия. Действие обусловлено селективным агонизмом к D_1 -дофаминовым рецепторам и умеренным сродством к α_2 -адренорецепторам. Вызывает расширение коронарных, почечных, мезентериальных и периферических артерий. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, таким образом, незначительно влияет на ЦНС. Обладает ренопротективными свойствами.

Показания

Гипертонический криз (включая злокачественную и периперационную гипертензию) в условиях стационара. По эффективности близок к натрия нитропрussa.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при глаукоме.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена. Препарат применяют, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и грудного ребенка.

Побочные действия

Тахикардия, артериальная гипотензия, головная боль, прилив крови к лицу, тошнота; при длительной (более 6 ч) инфузии возможно развитие гипокалиемии. *Редко*: экстрасистолия, боли в грудной клетке, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, одышка, снижение диуреза, лейкоцитоз, кровоточивость, повышение содержания в крови мочевины, глюкозы, активности трансаминаз, ЛДГ, повышение внутриглазного давления.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного применения β -блокаторов.

Парацетамол повышает концентрацию фенолдопама в крови.

Таблица 37–3. Скорость инфузии нитропрussa натрия (начальная скорость инфузии — 0,3 мкг/кг/мин, максимальная — 10 мкг/кг/мин)

| Масса пациента, кг | Концентрация нитропрussa | | | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|
| | 200 мкг/мл | | 100 мкг/мл | | 50 мкг/мл | |
| | Скорость инфузии, мл/ч | | Скорость инфузии, мл/ч | | Скорость инфузии, мл/ч | |
| | Начальная | Максимальная | Начальная | Максимальная | Начальная | Максимальная |
| 10 | 1 | 30 | 2 | 60 | 4 | 120 |
| 20 | 2 | 60 | 4 | 120 | 7 | 240 |
| 30 | 3 | 90 | 5 | 180 | 11 | 360 |
| 40 | 4 | 120 | 7 | 240 | 14 | 480 |
| 50 | 5 | 150 | 9 | 300 | 18 | 600 |
| 60 | 5 | 180 | 11 | 360 | 22 | 720 |
| 70 | 6 | 210 | 13 | 420 | 25 | 840 |
| 80 | 7 | 240 | 14 | 480 | 29 | 960 |
| 90 | 8 | 270 | 16 | 540 | 32 | 1080 |
| 100 | 9 | 300 | 18 | 600 | 36 | 1200 |

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

|| **Внимание!** Фенолдопам не вводят струйно.

Для приготовления инфузионного раствора разводят 4 мл (40 мг) в 1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, 2 мл — в 500 мл или 1 мл — в 250 мл до получения концентрации 40 мкг/мл. Вводят капельно, постепенно увеличивая дозу до получения клинического эффекта (обычно в течение 15 мин). Начальная скорость составляет 0,03–0,1 мкг/кг/мин, обычная поддерживающая — 0,01–1,6 мкг/кг/мин. Длительность применения не должна превышать 2 суток. При необходимости продолжения антигипертензивной терапии переходят на прием внутрь других средств.

Ганглиоблокирующие средства

Ганглиоблокаторы прерывают проведение нервных импульсов в вегетативных ганглиях и вызывают снижение артериального давления, уменьшая поступление сосудосуживающих импульсов к кровеносным сосудам и увеличивая емкость сосудистого русла, в первую очередь, артериол. Кроме того, они оказывают спазмолитическое действие и уменьшают секрецию и перистальтическую активность ЖКТ, понижают тонус мочевого пузыря, угнетают функцию хромаффинной ткани надпочечников и каротидных клубочков, расширяют бронхи. В больших дозах вызывают блокаду Н-холинорецепторов нейромышечных синапсов и ЦНС.

В настоящее время из-за выраженности побочных эффектов ганглиоблокаторы имеют ограниченное применение; иногда их используют для купирования гипертонического криза. **Триметафан** (Арфонад, Roche) снят с производства.

Показания

- Гипертонический криз (при необходимости быстрого снижения АД, например, при расслоении аорты).
- Неотложное лечение отека легких, сочетающегося с системной гипертензией.

Противопоказания

Не применяют в ситуациях, когда развитие гипотензии сопряжено со значительным риском: при выраженной анемии и дыхательной недостаточности, гиповолемии, шоке и асфиксии, в остром периоде инфаркта миокарда (предпочтение отдают другим препаратам).

Осторожно применяют у больных с атеросклерозом; заболеваниями сердца, печени и почек; дегенерацией ЦНС, болезнью Аддисона, диабетом, при лечении стероидами, а также у беременных (проникает через плаценту и вызывает мекониевую кишечную непроходимость у плода).

Побочные действия

Ортостатическая гипотензия, тахикардия, паралитическая кишечная непроходимость, расстройство мочеиспускания, слабость, сухость во рту, пелена перед глазами, мидриаз.

После парентерального введения ганглиоблокаторов пациент должен находиться в горизонтальном положении в течение не менее $1/2$ ч.

Взаимодействие с другими препаратами

Отмечается усиление гипотензивного эффекта при одновременном приеме с другими *антигипертензивными средствами, анестетиками* (особенно при спинальной анестезии), *новокаиномидом*.

Назначение *диуретиков* усиливает ганглионарную блокаду.

Ганглиоблокаторы удлиняют нервно-мышечную блокаду, вызванную *миорелаксантами*.

■ Азаметоний

Пентамин (Pentaminum)

ICN 5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно до 2 мл или внутривенно медленно 0,3–0,5 мл (до 1 мл) 5 % раствора; для управляемой гипотензии вводят внутривенно капельно 3 мл 5 % раствора под контролем АД.

■ Гексаметоний

Бензогексоний (Benzohexonium)

Здоровье 2,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно 0,5–1 мл или внутривенно медленно 0,2–0,5 мл 2,5 % раствора; для управляемой гипотензии вводят внутривенно медленно (в течение 2 мин) до 1 мл 2,5 % раствора под контролем АД.

Глава 38

Сосудистые средства

При облитерирующих заболеваниях периферических артерий и нарушении периферического кровообращения применяют:

- ✓ антитромбоцитарные средства (см. стр. 335);
- ✓ спазмолитические средства (см. стр. 33); их не используют при диабетической ангиопатии, в развитии которой важную роль играет снижение тонуса артерий;
- ✓ гиполипидемические средства (см. стр. 313), в т. ч. никотиновую кислоту;
- ✓ α -дигидроэргокриптин (вазобрал) (см. стр. 40);
- ✓ ницерголин (сермион) (см. стр. 131);
- ✓ толперизон (мидокалм) (см. стр. 145).

Выделяют также специфические лекарственные средства, для которых восстановление тонуса сосудов и их проницаемости является основным действием — ангиопротекторы. Большое распространение при нарушениях периферического кровообращения имеет метаболическая терапия (см. стр. 623).

Отдельно рассмотрены средства для лечения хронической венозной недостаточности.

■ Аллпростадил (простагландин E₁)

Аллпростан (Alprostan)

Lechiva Концентрат для инфузии: ампула 100 мкг

Вазапостан (Vasaprostan)

Schwarz Концентрат для инфузии: ампула 20 мкг

Оказывает сосудорасширяющее и ангиопротективное действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Улучшает периферическое кровоснабжение тканей, уменьшает периферическое сопротивление сосудов и АД.

Препараты *Аллпростан* и *Вазапостан* несколько различаются своими свойствами и эффективностью.

Показания

- Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий.
- Необходимость временного поддержания проходимости артериального протока у новорожденных (в ожидании корригирующей операции).

Применяют также интракавернозно или интрауретрально с целью коррекции эректильной дисфункции (см. стр. 494).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не применяют во время беременности и в период лактации.

Осторожно применяют при свежем инфаркте миокарда (менее 6 месяцев), нестабильной стенокардии,

бронхообструктивном синдроме, нарушении функции печени, риске развития кровотечения, выраженной артериальной гипотензии.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, недомогание.

Со стороны ЖКТ: дискомфорт и тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия.

Другие: флебит в месте введения, повышенная потливость, гипертермия, аллергические реакции, при длительном применении (не менее 4 недель) — обратимый гиперостоз трубчатых костей.

При применении у новорожденных: гипертермия, артериальная гипотензия, диарея, брадикардия или тахикардия, сердечная аритмия, судороги, угнетение дыхания, ДВС-синдром.

Дозировка и применение

Аллпростан ▶

Взрослым при облитерирующих заболеваниях сосудов вводят внутривенно медленно (в течение не менее 2 ч) в дозе 50–200 мкг 1 раз в день или по 50–100 мкг 2 раза в день. Продолжительность курса — 2–4 недели.

Новорожденным для сохранения открытого артериального протока вводят в крупную вену или через пупочную артерию в дозе 0,01–0,05 мкг/кг/мин (в исключительных случаях до 0,1 мкг/кг/мин). По достижении терапевтического эффекта поддерживающая доза составляет 0,01–0,02 мкг/кг/мин.

Вазапостан ▶

Взрослым при облитерирующих заболеваниях сосудов вводят внутривенно медленно по 40 мкг 2 раз в день (вводят в течение 2 ч) или по 60 мкг 1 раз в день (вводят в течение 3 ч). Продолжительность курса — 2–4 недели. При почечной недостаточности доза составляет по 20 мкг 2 раза в день.

Внутриартериально вводят по 10 мкг в течение 60–120 мин (при необходимости дозу повышают до 20 мкг). С помощью дозатора можно вводить препарат в течение 12 ч со скоростью 0,1–0,6 нг/кг/мин.

Новорожденным для сохранения открытого артериального протока вводят в дозе 0,1 мкг/кг/мин через пупочный артериальный катетер, через несколько минут скорость введения снижают до 0,05 мкг/кг/мин или даже 0,025 мкг/кг/мин.

■ Нафтидрофурил

Праксилен (Praxilene)

Merck Капсулы 100 мг

Периферический вазодилатор, селективно блокирует серотониновые 5-HT₂ рецепторы, расширяет сосуды и улучшает перфузию в зоне ишемии. Нормализует реологические свойства крови, улуч-

шает обмен веществ, уменьшает проницаемость сосудов при отеке мозга.

Несмотря на выраженное симптоматическое действие, неизвестно, насколько препарат способен повлиять на исход облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей.

Показания

Облитерирующие заболевания периферических сосудов, трофические нарушения (пролежни, длительно незаживающие язвы, диабетическая ангиопатия), начинающийся некроз головки бедренной кости, нарушение мозгового кровообращения, посттравматическая энцефалопатия, болезнь Меньера, заболевания артерий сетчатки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, острый геморрагический инсульт, выраженная сердечная недостаточность, сердечная аритмия, эпилепсия.

Осторожно применяют при выраженной кровоточивости.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, повышение активности в крови печеночных ферментов, гепатит.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 100–200 мг 3 раза в день. Через 3–6 месяцев лечения следует оценить его эффективность.

■ Добезилат кальция

Доксилек (Doxilek)

Lek Капсулы 500 мг

Доксиум (Doxium)

Hemofarm Капсулы 500 мг

Кальция добезилат (Calcii dobesilas)

Многие производители Таблетки 250 мг

Нормализует нарушенную проницаемость артериол и капилляров, улучшает микроциркуляцию и лимфодренаж, оказывает антиагрегационное действие.

Показания

Диабетическая ангио- и ретинопатия, гломерулосклероз, атеросклероз сосудов нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, геморрой, периферические застойные отеки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кровотечение на фоне приема антикоагулянтов.

Не применяют в I триместре беременности.

Побочные действия

Диспепсия, аллергические реакции, головная боль, головокружение.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 250 мг 3 раза в день или по 500 мг 1–2 раза в день в течение 2–3 недель, затем дозу снижают до поддерживающей 250–500 мг/сутки в течение 6–8 месяцев.

При диабетической ангио- и ретинопатии принимают начальную дозу по 250 мг 2–3 раза в день в течение 4–6 месяцев, затем переходят на прием 250–500 мг/сутки.

Средства для лечения нарушений венозного кровообращения

Основное лечебное мероприятие при хронической венозной недостаточности — эластическая компрессия (противопоказана при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей). Фармакотерапия преследует цель купировать симптомы заболевания (боль, тяжесть в ногах, утомляемость, отеки, судороги в нижних конечностях) и предотвратить развитие осложнений. Применяют периодический курсовой прием препаратов; множественный механизм действия венотоников, как правило, обеспечивает возможность назначения монотерапии.

Для повышения тонуса вен и улучшения лимфооттока применяют венотоники (см. ниже), для лечения трофических расстройств — **антитромбоцитарные средства** (см. стр. 335), для снижения явлений воспаления — **нестероидные противовоспалительные средства**, преимущественно местно (см. стр. 32).

Средства для склерозирования вен см. стр. 311.

■ Диосмин

Флебодиа 600 (Phlebodia 600)

Innotech Таблетки 600 мг

Показания

Хроническая венозная недостаточность, лимфатическая недостаточность, геморрой в стадии обострения, повышенная проницаемость капилляров.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Возможно применение во время беременности по показаниям, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Головная боль, диспепсия, аллергические реакции.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При венозной недостаточности принимают 600 мг утром перед едой, при геморрое в стадии обострения суточная доза составляет 1200–1800 мг.

■ Диосмин + гесперидин**Детралекс (Detralex)***Servier*

Таблетки:
Диосмин, 450 мг
Гесперидин, 50 мг

Метаксаз (Metaxaz)*Grand Medical*

Таблетки:
Диосмин, 450 мг
Гесперидин, 50 мг

Оказывает вентонизирующее и ангиопротективное действие, способствует снижению венозного застоя, снижает проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию и лимфоотток.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, острый и хронический геморрой.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Возможно применение во время беременности по показаниям; грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Диспепсия, нейро-вегетативные нарушения.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При остром геморрое назначают по 6 таблеток в день в первые 4 суток, затем по 4 таблетки в день в последующие 3 суток. При хронической венозной недостаточности принимают по 2 таблетки в сутки (1 таблетку в середине дня и 1 вечером).

■ Гесперидин + экстракт иглицы колючей**Цикло 3 форт (Cyclo 3 fort)***Pierre Fabre*

Капсула:
Гесперидин метилхалкон, 150 мг
Сухой экстракт иглицы колючей, 150 мг
Аскорбиновая кислота, 100 мг

Оказывает прямое вентонизирующее действие, а также опосредованное на стенки сосудов, кроме того, улучшает лимфоотток от периферических тканей, аскорбиновая кислота снижает проницаемость и увеличивает резистентность капилляров.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, лимфатическая недостаточность, метроррагия, связанная

с применением контрацептивов, геморрой, предменструальный синдром.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Диарея (рекомендуют отменить препарат), тошнота, рвота (рекомендуют принимать препарат с пищей), боли в животе.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Разовая доза — 1 капсула, суточная при ХВН и метроррагии — 2–3 капсулы, при геморрое — 4–5 капсул.

■ Рутозид**Венорутон (Venoruton)***Novartis*

Капсулы 300 мг
2 % гель в тубе 40 г
Форте — таблетки 500 мг

Ангиопротектор — аналог витамина Р, устраняет повышенную проницаемость капилляров и укрепляет сосудистую стенку, замедляет развитие диабетической ангио- и ретинопатии, при местном применении вызывает также охлаждающее и успокаивающее действие.

Показания

Хроническая венозная недостаточность (варикозное расширение вен нижних конечностей, поверхностный тромбофлебит, посттромбофлебитический синдром), диабетическая ангио- и ретинопатия, капилляротоксикозы, трофические нарушения после лучевой терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют в I триместре беременности.

Побочные действия

Диспепсия, головная боль, приливы, кожная сыпь.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1 таблетке форте (при ретинопатии — 1–2 таблетки) 2 раза в день или по 2–3 капсулы в сутки.

Местно ▶

Наносят гель на кожу 2 раза в день. После исчезновения симптомов (через 2–4 недели) лечение продолжают еще в течение нескольких недель.

■ Троксерутин**Троксевазин (Troxevasin)***Balkanpharma*

Капсулы 300 мг
2 % гель в тубе 40 г

Троксерутин (Troxerutin)

Lechiva Капсулы 300 мг
2% гель в тубе 40 г

Ангиопротектор, снижает проницаемость и ломкость капилляров, укрепляет сосудистую стенку, улучшает микроциркуляцию и оказывает противовоспалительное действие.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, геморрой, диабетическая ангио- и ретинопатия.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют в I триместре беременности; по показаниям применяют во II–III триместрах беременности.

Побочные действия

Головная боль, раздражение слизистой, кожная сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 300 мг 3 раза в день, поддерживающая — по 300 мг 2 раза в день. Курс лечения — 3–4 недели.

Местно ▶

Наносят на кожу 2 раза в день.

■ Троксерутин + индометацин**Индовазин (Indovasin)**

Balkanpharma Гель в тубе 45 г — содержит 2 % троксевазина и 3 % индометацина

Комбинированное средство для местного применения с противовоспалительным, противоотечным, обезболивающим и ангиопротективным действием. Производитель не рекомендует применять препарат во время беременности, в период лактации и у детей младше 14 лет.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят 1–2 см геля 2–3 раза в сутки.

■ Троксерутин + экстракт гинкго билоба**Гинкор (Gincor)**

Beaufour **Форте** — капсулы:
Троксерутин, 300 мг
Экстракт гинкго билоба, 14 мг
Гентаминол, 300 мг
Гель в тубе 30 г — в 1 г:
Троксерутин, 30 мг
Экстракт гинкго билоба, 1,4 мг

Венотоническое комбинированное средство.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, геморрой.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипертиреоз, одновременный прием ингибиторов MAO.

Не применяют в I триместре беременности; по показаниям применяют во II–III триместрах беременности.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При хронической венозной недостаточности назначают по 1 капсуле 2 раза в день.

При остром геморрое принимают по 3–4 капсулы 2 раза в день в течение 7–15 суток.

■ Тромбовазим**Тромбовазим (Trombovasim)**

Сибирский центр фармакологии и биотехнологии Таблетки 200 ЕД

Препарат на основе ферментов, выделенных из *Bacillus subtilis-17*, с высокой активностью к фибрину, получен методом электронно-лучевой иммобилизации, уменьшающим аллергенность и токсичность. Оказывает прямое фибринолитическое действие, улучшает крово- и лимфообращение, способствует заживлению трофических язв. Не влияет на время свертывания крови и длительность кровотечения.

Показания

Хроническая венозная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, обострение язвенной болезни.

Осторожно назначают при поливалентной аллергии, хронической обструктивной болезни легких, угрозе кровотечения из вен пищевода, уролитиазе и язвенной болезни.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Аллергические реакции, диспепсия.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с лекарственными средствами, содержащими соли кальция, магния и лития, а также тетрациклинами.

*Гепарин, дипиридамо*л и *аспирин* усиливают антитромботическое действие, не повышая угрозу кровотечения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 4–8 таблеток в сутки на 2 приема (утром и вечером), максимально — 10 таблеток в сутки. Курс — 20 дней.

■ Эсцин

Аэсцин (Aescine)

Ciech-Polfa Таблетки 20 мг

Венитан (Venitan)

Lek Крем в тубе 50 г
1 % гель в тубе 50 г

Веноплант (Venoplant)

Dr. Willmar Таблетки ретард 50 мг

Эскузан (Aescusan)

Schering Таблетки 20 мг
Р-р внутрь: флакон 10 мл —
в 1 г:
Эсцин, 10 мг
Тиамин, 5 мг

Экстракт семян конского каштана, препятствует активации лизосомальных ферментов, расщепляющих протеогликан, повышает тонус венозной стенки, устраняет венозный застой, снижает проницаемость и ломкость капилляров.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, геморрой, профилактика и лечение послеоперационного и посттравматического отека тканей, отек мозга (посттравматический, послеоперационный).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Для приема внутрь: почечная недостаточность; не применяют в I триместре беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Чувство жара, тошнота, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 40 мг 3 раза в день, поддерживающая — по 20 мг 2–3 раза в день. Курс лечения при хронической венозной недостаточности составляет до 2 месяцев; при острой патологии применяют препарат в течение 1–2 недель. Профилактически принимают препарат не позже, чем за 16 ч до операции.

Раствор внутрь принимают по 12–15 капель 3 раза в день.

Таблетки ретард назначают 2 раза в день.

Местно ▶

Наносят на кожу 3–4 раза в день.

■ Эндотелон

Эндотелон (Endotelon)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 50 и 150 мг

Очищенный экстракт виноградных косточек со стандартизированным содержанием процианидоловых олигомеров. Оказывает венотонирующее действие, а также снижает ломкость и проницаемость капилляров.

Показания

Хроническая венозная недостаточность, нарушение лимфооттока после терапии рака груди, нарушение хориоретинальной циркуляции.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Головная боль, боли в животе, тошнота, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 150 мг 2 раза в день в течение 20 суток, в офтальмологической практике — по 100–150 мг/сутки.

Средства для склерозирования вен

■ Натрия тетрадецилсульфат

Тромбовар (Trombovar)

Promedica 1% р-р для инъекций: ампула 2 мл
3% р-р для инъекций: ампула 2 мл

Фибро-Вейн (Fibro-Vein)

Флебофарма 0,2% р-р для инъекций: флакон 5 мл
0,5% р-р для инъекций: ампула 2 мл
1% р-р для инъекций: ампула 2 мл
3% р-р для инъекций: ампула 2 мл и флакон 5 мл

Обладает свойствами сурфактантного анионного детергента и вызывает облитерацию вены. Входящий в состав препарата бензиловый спирт вызывает обезболивающий эффект.

Показания

Варикозное расширение вен нижних конечностей и пищевода, кисты сальных желез и слизистых оболочек, липомы.

Противопоказания

Выраженное расширение вен, острый тромбоз вены, лихорадка.

Не применяют при отсутствии доступа к вене.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Системные реакции: аллергические реакции, описан тромбоз легочных вен.

Местные реакции: восходящий флебит, остаточная пигментация, интраварикозные гематомы.

Взаимодействие с другими препаратами

Противопоказано одновременное использование *оральных контрацептивов*.

Дозировка и применение*Тромбовар* ▶

Вводят в изолированный участок пустой поверхностной вены. Для определения чувствительности венозного эпителия вводят пробную дозу 1 мл 1 % раствора. Лечение проводят 1 % раствором в дозе 0,5–2 мл на 1 инъекцию, расстояние между инъекциями — 6–12 см. При больших очагах варикозного поражения или недостаточной эффективности применяют 3 % раствор.

Лечение повторяют еженедельно с увеличением количества инъекций на 1 сеанс и повышением общей дозы. Максимальная разовая доза — 10 мл.

Фибро-Вейн ▶

Вводят в изолированный участок пустой поверхностной вены. Обычная доза — 1 мл в одно место. Для 3 % раствора максимальная доза — 4 мл, для 0,5 и 1 % растворов — 10 мл, для 0,2 % раствора — 15 мл. При необходимости лечение повторяют через 2 недели.

■ Полидоканол**Этоксисклерол (Aethoxysklerol)**

| | |
|------------------|-------------------------------------|
| <i>Kreussler</i> | 0,5 % р-р для инъекций ампула 2 мл |
| | 1 % р-р для инъекций ампула 2 мл |
| | 2 % р-р для инъекций ампула 2 мл |
| | 3 % р-р для инъекций ампула 2 мл |
| | 0,5 % р-р для инъекций флакон 30 мл |
| | 1 % р-р для инъекций флакон 30 мл |

Повреждает эндотелий сосудов, вызывая денатурацию белков, стимулирует быстрое образование тромба и его организацию в течение 7 дней. Снижает возбудимость нервных окончаний и проводимость болевого импульса, обеспечивая безболезненность склеротерапии.

Показания

Склерозирование варикозного расширения вен и телеангиэктазий, геморроидальных узлов; облитерация или пристеночное склерозирование варикозного расширения вен пищевода и желудка.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, шок, постельный режим, облитерирующее поражение артерий III-IV степени, хроническая артериальная недостаточность, острые воспалительные заболевания в месте склерозирования.

Относительные: тромбоз поверхностных и глубоких вен, отеки, диабетическая микроангиопатия, острые и хронические заболевания сердца (эндокардит, миокардит), лихорадка, облитерирующее поражение артерий II степени (при косметических показаниях), бронхиальная астма.

Применение во время беременности и в период лактации

Противопоказано в I триместре беременности и в сроке более 36 недель. Грудное вскармливание после введения препарата рекомендуется прекратить на 2–3 дня.

Побочные действия

При склерозировании варикозных вен конечностей: гиперпигментация кожи в месте введения.

При склерозировании геморроидальных узлов: преходящие боли.

При склерозировании варикозных вен пищевода и желудка: некроз, изъязвление и стеноз пищевода, экссудация в плевральную полость, дисфагия, лихорадка, анафилактический шок.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает аритмогенный эффект общих анестетиков.

Дозировка и применение

Склерозирование варикозных расширений вен и телеангиэктазий ▶

Общая доза полидоканола не должна превышать 2 мг/кг в сутки (для пациента с массой тела 70 кг доза не должна превышать 140 мг полидоканола, то есть 28 мл 0,5 % раствора, 14 мл 1 % раствора или 4,6 мл 3 % раствора). Нельзя вводить внутриартериально.

Первоначально рекомендуют выполнить одну инъекцию, в последующем можно делать по несколько инъекций.

Вводят в подкожные варикозные вены 0,1–0,3 мл 0,5 % раствора на одну инъекцию (в зависимости от величины склерозируемых вен).

С целью склерозирования мелких варикозно расширенных вен вводят 0,1–0,3 мл 1 % раствора на одну инъекцию, вены средней величины — 0,5–1 мл 2–3 % раствора на одну инъекцию.

При телеангиэктазии вводят 0,1–0,2 мл 0,5 % раствора на одну инъекцию, в центральную вену при телеангиэктазиях: 0,1–0,2 мл 1 % раствора на одну инъекцию.

Склерозирование геморроидальных узлов ▶

Используют 3 % раствор, первая разовая доза — 0,5–2 мл строго под слизистую оболочку выше узла (у мужчин, при узле, расположенном на 11 ч вводят не более 0,5 мл), повторно — через 1–2 недели по 3 мл.

Склерозирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка ▶

Общая доза полидоканола не должна превышать 4 мг/кг. Используют 0,5–1 % раствор во флаконах,

преимущественно паравазально (субмукозно, субэпителиально) в нижней трети пищевода (возможны интравазальные и комбинированные — пара- и интравазальные инъекции).

При кровотечении вводят 5–15 мл (до 30 мл) 0,5 % раствора порциями по 1 мл до остановки кровотечения; при отсутствии кровотечения — паравазально до 40 мл 0,5 % раствора порциями по 1 мл или интравазально — не более 20 мл порциями по 2 мл.

Процедуру повторяют 2–4 раза с интервалом 5–7 дней с использованием 1 % раствора.

Глава 39

Гиполипидемические средства

Гиполипидемическое лечение проводят пациентам, которые серьезно относятся к своему здоровью и не относятся к категории лиц с прогнозируемой ограниченной продолжительностью жизни (менее 5 лет), так как именно такой срок требуется для надежного эффекта гиполипидемической терапии. Основные факторы риска развития и прогрессирования ИБС смотри таблицу 39–1, уровень холестерина для начала гиполипидемической терапии и целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — таблицу 39–2.

Таблица 39–1. Основные факторы риска развития и прогрессирования ИБС

| | |
|---|--|
| Возраст | Мужчины старше 45 лет Женщины старше 55 лет или с ранней менопаузой |
| Раннее начало ИБС у ближайших родственников | Инфаркт миокарда или внезапная смерть у мужчин младше 55 лет, женщин младше 65 лет |
| Курение сигарет | Вне зависимости от количества |
| Артериальная гипертензия | АД выше 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов |
| Гиперхолестеринемия | Общий холестерин выше 5 ммоль/л (200 мг/дл) Холестерин ЛПНП выше 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) |
| Гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина ЛПВП | Триглицеридемия выше 1,7 ммоль/л (180 мг/дл) Холестерин ЛПВП менее 0,9 ммоль/л (35 мг/дл) |
| Сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый) | Глюкоза плазмы натощак выше 7 ммоль/л (125 мг/дл) |
| Абдоминальное ожирение | Окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см |

Выделяют следующие группы гиполипидемических средств:

- Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).
- Фибраты.
- Смолы, связывающие желчные кислоты (в настоящее время практически не используются).
- Омега-3 полиненасыщенные желчные кислоты.
- Снижающие всасывание холестерина в кишечнике (эзетимиб).
- Другие средства (никотиновая кислота).

Выбор гиполипидемического средства в зависимости от типа гиперлипидемии смотри таблицу 39-3.

Таблица 39-2. Концентрации холестерина ЛПНП в плазме (ммоль/л), при которых необходимо начинать лечение, и целевые значения концентрации холестерина ЛПНП у пациентов с различными категориями риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (ВНОК, 2007)

| Категория риска | Начало немедикаментозной терапии | Начало медикаментозного лечения | Целевое значение |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Очень высокий | > 2,0 | > 2,0 | < 2,0 |
| Высокий | > 2,5 | > 2,5 | < 2,5 |
| Умеренный | > 3,0 | > 3,5 | < 3,0 |
| Низкий | > 3,5 | > 4,0 | < 3,5 |

Важное значение имеет соблюдение диеты, коррекция повышенной массы тела, повышенного АД, гипергликемии при сахарном диабете, прекращение курения, а также прием алкоголя в малых и умеренных дозах, что связано с меньшей частотой ИБС и более низкой смертностью от нее по сравнению с полным отказом от алкоголя; отрицательное влияние на смертность от ИБС отказа от алкоголя и его избыточного потребления в отличие от благоприятного эффекта умеренных доз (для мужчин не более 30 мл алкоголя по 90⁰ спирту в день, для женщин — не более 25 мл) часто изображают в виде U-образной кривой смертности).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Статины считают наиболее активными препаратами гипохолестеринемического действия. Снижение активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) приводит к замедлению синтеза холестерина в печени. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы уменьшают концентрацию в крови ЛПОНП, угнетают синтез ЛПНП и аполипопротеина В, однако все препараты (кроме **аторвастатина**) недостаточно эффективны для снижения уровня триглицеридов (ТГ). Возможно увеличение катаболизма ЛПНП и повышение уровня ЛПВП (липопротеидов высокой плотности). Описаны также нелипидные положительные эффекты применения статинов (нормализация функции эндотелия, противовоспалительный эффект и другие).

Относительная активность препаратов в эквивалентных дозах можно представить в виде схемы:

*Аторвастатин > симвастин > правастатин и лова-
стин > флувастатин*

Новый препарат (так называемый суперстатин) — **розувастатин**.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия.
- Атеросклероз (для снижения риска прогрессирования коронарного атеросклероза).
- Стабильная стенокардия напряжения (для снижения риска развития инфаркта миокарда и уменьшения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий).
- Острый коронарный синдром.
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда (для уменьшения вероятности коронарной смерти и снижения риска развития инфаркта миокарда).

Ловастатин, правастатин, симвастатин — диабетическая дислипидемия, нефротическая гиперлипидемия, семейная гиперлипидемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активные заболевания печени, необъяснимый подъем сывороточных трансаминаз.

Не применяют у пациентов младше 18 лет, во время беременности и в период лактации.

Осторожно используют у больных с тяжелой почечной недостаточностью и пересаженной почкой, особенно в сочетании с иммуносупрессивной терапией, применением других гипохолестеринемических препаратов, а также при повышенном риске почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза, например,

Таблица 39–3. Выбор гипохолестеринемического средства в зависимости от типа гиперлипидемии (ВНОК, 2007)

| Тип липидемии | Лекарственные средства I ряда | Лекарственные средства II ряда | Комбинации лекарственных средств |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| Гиперхолестеринемия (тип IIa) | Статины | Эзетимиб, никотиновая кислота | Статин + эзетимиб |
| Комбинированная (повышенный уровень холестерина и триглицеридов; типы IIb, III, V) | Статины, фибраты | Никотиновая кислота, омега-3 ПНЖК | Статин + фибрат, фибрат + эзетимиб |
| Гипертриглицеридемия (типы I, IV) | Фибраты, никотиновая кислота | Статины, омега-3 ПНЖК | Фибрат + статин, никотиновая кислота + статин |

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

при тяжелых инфекциях, обширных хирургических вмешательствах, судорогах; у пациентов, потребляющих большое количество алкоголя или имеющих заболевание печени в анамнезе.

Побочные действия

Внимание! Применение статинов связано с риском развития рабдомиолиза и поражения почек. При появлении признаков рабдомиолиза (повышение активности креатинфосфокиназы в крови более чем в 10 раз) препарат следует немедленно отменить. Описано развитие острой почечной недостаточности.

Желудочно-кишечные расстройства, бессонница, астения, миалгия, сыпь, подъем уровня сывороточных трансаминаз, аллергические реакции (включая ангионевротический отек и анафилаксию).

Аторвастатин — нейропатия, алопеция, зуд, сыпь, импотенция, боли за грудиной, нарушение толерантности к глюкозе, *редко* — тромбоцитопения; при повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза необходимо снизить дозу или отменить препарат; при развитии миопатии обязательна отмена препарата.

Ловастатин — дегенерация зрительного нерва, катаракта.

Правастатин — нарушение либидо, гинекомастия.

Розувастатин — головная боль, слабость, запор.

Симвастатин — нейропатия, парестезии, алопеция, анемия, гепатит, желтуха, гепатит.

Взаимодействие с другими препаратами

Применение *смол, связывающих желчные кислоты*, снижает биодоступность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Комбинация **флувастатина** со *смолами, связывающими желчные кислоты* (например, *холестирамин*), при применении флувастатина не ранее, чем через 2 ч после холестирамина), или *никотиновой кислотой* усиливает гиполипидемический эффект.

Циклоспорин, эритромицин, никотиновая кислота и гемфиброзил повышают токсичность статинов и риск развития рабдомиолиза и почечной недостаточности.

Пропранолол снижает гиполипидемическую активность статинов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы повышают уровень *дигоксина* и *варфарина* в крови.

■ Аторвастатин

Азтор (Aztor)

Sun Таблетки 10 и 20 мг

Аторис (Atoris)

KPKA Таблетки 10 и 20 мг

Липикор

MaxPharma Таблетки 5, 10 и 20 мг

Липримар (Liprimar)

Pfizer Таблетки 10, 20 и 40 мг

Сторвас (Storvas)

Ranbaxy Таблетки 10 и 20 мг



Трован (Trovan)

Pharmacare Таблетки 10 и 20 мг

Комбинированный препарат с **амлодипином** см. стр. 280.

Дозировка и применение

Внутри

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день. Дозу увеличивают через каждые 4 недели до максимальной суточной 80 мг. Эффект развивается через 2 недели лечения и достигает максимума через 4 недели.

■ Ловастатин

Апекстатин (Apextatin)

Канонфарма Таблетки 20 и 40 мг

Кардиостатин (Cardiostatin)

Макиз-фарма Таблетки 20 и 40 мг

Липрокс (Liprox)

Биофарм Таблетки 20 мг

Ловастерол (Lovasterol)

Polpharma Таблетки 10, 20 и 40 мг

Ловахол (Lovachol)

Gedeon Richter Таблетки 20 мг

Мевакор (Mevacor)

Merck Таблетки 10, 20 и 40 мг

Медостатин (Medostatin)

Medochemie Таблетки 20 мг

Ровакор (Rovacor)

Ranbaxy Таблетки 10 и 20 мг

Холетар (Holetar)

KPKA Таблетки 20 мг

Дозировка и применение

Внутри

Начальная доза составляет 20 мг/сутки. Принимают препарат во время еды (лучше во время ужина). Повышают дозу через каждые 4 недели до максимальной 80 мг/сутки на один или несколько приемов. У пациентов, получающих иммунодепрессанты, и при почечной недостаточности дозу снижают.

■ Правастатин

Липостат (Lipostat)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 10, 20 и 40 мг

Статикард (Staticard)

Pliva Таблетки 10 и 40 мг

Дозировка и применение

Внутри

Назначают 10–40 мг перед сном; максимальный терапевтический эффект развивается через 4 недели от начала лечения. У больных с выраженной почечно-печеночной недостаточностью, у пожилых и у принимающих иммунодепрессанты (например, *циклоспорин*) дозу снижают.

■ Розувастатин

Крестор (Crestor)
AstraZeneca Таблетки 10, 20 и 40 мг

Новый селективный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Терапевтический эффект развивается через 1 неделю, максимальное действие отмечено через 4 недели.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают 10–40 мг 1 раз в день. Дозу корректируют при необходимости с интервалом 2 недели. При выраженной почечной недостаточности не следует превышать суточную дозу 10 мг.

При комбинации с **гемфиброзилом** доза розувастатина не должна превышать 20 мг/сутки.

■ Симвастатин

| | |
|--|--------------------------------|
| Вазилип (Vasilip) КРКА | Таблетки 10 и 20 мг |
| Веро-симвастатин (Vero-simvastatin) Верофарм | Таблетки 10 и 20 мг |
| Зокор (Zocor) Merck | Таблетки 5, 10, 20, 40 и 80 мг |
| Зорстат Pliva | Таблетки 10 и 20 мг |
| Симвакард (Simvacard) Leciva | Таблетки 5, 10, 20 и 40 мг |
| Симвалимит (Simvalimit) Grindex | Таблетки 10 и 20 мг |
| Симвастерол (Simvastrol) Polpharma | Таблетки 10 и 20 мг |
| Симвахол (Simvachol) Gedeon Richter | Таблетки 10, 20 и 40 мг |
| Симвор (Simvor) Ranbaxy | Таблетки 5, 10, 20 и 40 мг |
| Симгал (Simgal) Galena/Norton | Таблетки 10, 20 и 40 мг |
| Симло (Simlo) Ipca | Таблетки 5, 10 и 20 мг |

Комбинированный препарат с **эзетимибом** см. стр. 319.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Начальная доза составляет 5–10 мг перед сном. Увеличивают ее через каждые 4 недели до максимальной дозы 40 мг/сутки. Дозу подбирают индивидуально в соответствии с исходным уровнем ЛПНП и реакцией больного; снижают ее при выраженной почечной недостаточности.

■ Флувастатин

Лескол (Lescol)
Novartis Капсулы 20 и 40 мг
XL — таблетки ретард 80 мг

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают по 20–40 мг перед сном или 2 раза в день (прием по 40 мг 2 раза в день в наибольшей степени влияет на уровень ЛПНП). Максимальная доза — 80 мг/сутки.

Таблетки ретард 80 мг принимают 1 раз в сутки. Эта лекарственная форма непригодна для подбора дозы.

Фибраты

Фибраты повышают активность липопротеинлипазы, способствуя катаболизму липопротеинов, богатых триглицеридами — ЛПОНП и липопротеидов промежуточной плотности. Кроме того, они способны снижать печеночный синтез и секрецию ЛПОНП и косвенно повышать уровень ЛПВП.

Полагают, что **безафибрат** и **фенофибрат** ингибируют также активность ГМГ-КоА-редуктазы.

Показания

- Высокий уровень ТГ сыворотки крови (более 500 мг/дл), если имеется риск развития панкреатита и отсутствует эффект от диетотерапии.
- Гиперлипидемия IIb типа с высоким уровнем ЛПНП и ТГ и низким уровнем ЛПВП (для снижения риска кардиоцеребральных нарушений, когда недостаточны снижение массы тела, соответствующая диета и прием никотиновой кислоты и связывающих смол).
- Гипертриглицеридемия у больных сахарным диабетом.
- Диабетическая ретинопатия — **фенофибрат** (уменьшает выраженность экссудации в сетчатке).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек или печени, включая первичный билиарный цирроз; заболевания желчного пузыря до начала лечения или развитие желчекаменной болезни в процессе лечения (хотя данных о том, что повышение литогенности желчи связано с увеличением риска развития холецистита уже после того, как камни образовались, нет). Осторожно используют у больных с выраженной почечной недостаточностью.

Не применяют во время беременности, в период лактации и роста.

Побочные действия

Внимание! Применение фибратов связано с риском развития рабдомиолиза и поражения почек. При появлении признаков рабдомиолиза (повышение креатинфосфокиназы) препарат следует немедленно отменить.

Умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания, алоpecia, пелена перед глазами, прибавка в весе, лейкопения, анемия, гриппоподобный синдром с выраженными мышечными болями.

Возможны также холелитиаз, связанный с увеличением выделения холестерина в желчь, и повышение

печеночных функциональных проб, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы.

Безафибрат — импотенция.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцируют действие *непрямых антикоагулянтов* (их дозу снижают на 50 % и контролируют протромбиновое время).

При одновременном применении гепатотоксичных препаратов возрастает риск поражения печени.

Не следует принимать одновременно с *ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы* (из-за высокого риска развития рабдомиолиза).

Оральные контрацептивы снижают гиполипидемический эффект.

■ Безафибрат

Безалип (Bezalip)

Roche Таблетки 200 мг
Моно — таблетки ретард 400 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 200 мг 3 раза в день длительными повторными курсами; возможно снижение дозы до 400 мг/сутки.

Таблетки ретард 400 мг принимают 1 раз в сутки после еды (не принимают при нарушении функции почек).

■ Гемфиброзил

Иполипид (Ipolipid)

Medochemie Капсулы 300 и 600 мг

Регулип (Regulip)

Apic Капсулы 300 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 600 мг 2 раза в день за 30 мин перед завтраком и ужином или по 900 мг 1 раз в день на ночь.

■ Фенофибрат

Липантил (Lipanthyl)

Fournier Капсулы 200 мг

Трайкор (Tricor)

Solvay Таблетки 145 и 160 мг

Улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет снизить дозу НПВС. Улучшает течение диабетической ретинопатии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 100 мг 3 раза в день, после стабилизации уровня холестерина в крови поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки в течение 2 месяцев.

■ Ципрофибрат

Липанор (Liponor)

Aventis Таблетки 100 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 100–200 мг 1 раз в день.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Содержат эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты: эйкозапентаеновую и докозагексаеновую. При длительном приеме снижают уровень в крови триглицеридов, могут несколько повысить уровень ЛПВП. Доказана их способность уменьшить комбинированный показатель, включающий смертность от всех причин, а также нефатальные инфаркт миокарда и инсульт. Уменьшают риск внезапной сердечной смерти от фибрилляции желудочков у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Выпускают как лекарственные средства (**омakor**, **антисклерол**), так и биологически активные добавки (**атероблок**, **эйконол**).

Показания

- Гипертриглицеридемия: тип IV (в качестве монотерапии) и типы IIb/III (в дополнение к диете и статинам).
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии).
- Воспалительные ревматические заболевания (ревматоидный артрит, спондилоартрит) и дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит) (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, экзогенная гипертриглицеридемия, беременность и период грудного вскармливания.

Осторожно назначают пациентам моложе 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), пожилого возраста (старше 70 лет), при выраженном нарушении функции печени, при одновременном применении с фибратами и пероральными антикоагулянтами, при тяжелых травмах и хирургических операциях (в связи с риском увеличения времени кровотечения).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: рефлюкс, отрыжка с запахом или привкусом рыбы, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея или запор, умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз (необходим регулярный контроль АСТ и АЛТ).

Со стороны кожи (редко): экзема, акне.

Другое: аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами имеется риск увеличения времени кровотечения (необходим контроль МНО и может потребоваться коррекция дозы непрямого антикоагулянта).

Не рекомендуется одновременное применение с фибратами.

Омакор (Omacor)

Solvay

Капсулы 1000 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают вместе с пищей. При гипертриглицеридемии начальная доза составляет 2 капсулы в сутки, при отсутствии терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до 4 капсул в сутки.

Для вторичной профилактики инфаркта миокарда рекомендуют принимать по 1 капсуле в день.

Витрум кардио омега-3

Unipharm

Капсулы

Содержит 300 мг эйкозапентаеновой кислоты, 200 мг докозагексаеновой кислоты и 2 мг витамина Е в капсуле.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

С профилактической целью назначают по 1 капсуле в сутки, с лечебной — по 2–3 капсулы в сутки. Курс лечения — не менее 3 месяцев.

Антисклерол (Antisclerol)

Белмедпрепараты

Капсулы 300 и 400 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 600–800 мг (2 капсулы) 3–4 раза в сутки в течение не менее 8 недель.

Другие гиполипидемические средства

■ Никотиновая кислота (ниацин)

Никотиновая кислота (Nicotinic acid)

Многие

Таблетки 50 мг

производители

1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Компонент двух коферментов (НАД и НАДФ), регулирует окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание, углеводный и жировой обмен. Снижает уровень ЛПОНП и ЛПНП путем подав-

ления липолиза в жировой ткани, уменьшает эстерификацию триглицеридов в печени и повышает активность липопротеинлипазы. Характерно также повышение уровня ЛПВП в крови.

Кроме того, оказывает вазодилатирующее и антипеллагрическое действие (при авитаминозе РР).

Показания

- Комбинированная гиперлипидемия (фенотип IIb), а также гипертриглицеридемия в сочетании с низким содержанием ЛПВП.
- Ишемические нарушения мозгового кровообращения, облитерирующие заболевания сосудов, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия.
- Пеллагра.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени, язвенной болезни в стадии обострения, артериальном кровотечении, ишемической болезни сердца (особенно с частыми болевыми приступами), подагре, глаукоме, сахарном диабете.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Часто: прилив крови с гиперемией и зудом кожи (обычно уменьшается или проходит по мере продолжения приема препарата; назначают **аспирин** за 30 мин до приема никотиновой кислоты), реже — преходящее повышение активности печеночных ферментов в крови, желудочно-кишечные расстройства, развитие пептических язв (точная связь с применением препарата не установлена), гиперпигментация, ксантоматоз, кожная сыпь. Длительный прием способствует развитию гиповитаминоза С.

Возможны также нарушение толерантности к глюкозе и развитие инсулинорезистентности, повышение уровня мочевой кислоты. *Редко* — токсическая амблиопия и кистозная макулярная дегенерация.

Взаимодействие с другими препаратами

Есть сообщения о возможности развития рабдомиолиза при одновременном приеме *ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы* (редко).

При приеме с *ганглиоблокаторами* и другими вазоактивными препаратами возможно развитие постуральной гипотензии.

Дозировка и применение

Для лечения гиперхолестеринемии ▶

Начальная доза внутрь составляет по 500 мг 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 1 г 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 8 г (целесообразность назначения дозы более 6 г не доказана).

Для улучшения переносимости никотиновой кислоты можно применять схему с постепенным увели-

чением дозы: в первые 3 суток принимают по 100 мг 3 раза в день, в следующие 3 суток — по 200 мг 3 раза в день, затем по 300 мг 3 раза в день в течение 3 суток, таким образом, увеличивая дозу на 100 мг 3 раза в день до достижения терапевтической. При развитии побочных эффектов можно использовать «пятидневную» схему: увеличение дозы на 100 мг 3 раза в день через каждые 5 суток.

В качестве вазодилатирующего средства ▶

При ишемических нарушениях мозгового кровообращения назначают по 200 мг/сутки (в комбинации с **пентоксифиллином**), при облитерирующих заболеваниях сосудов, болезни Рейно и сосудистых осложнениях сахарного диабета — по 2–3 г/сутки.

Можно вводить препарат парентерально (подкожно, внутримышечно или внутривенно медленно) по 10 мг 1–2 раза в день в течение 15–20 суток.

При пеллагре ▶

Доза для лечения взрослых составляет по 100 мг внутрь 2–3 раза в день в течение 15–20 суток, для детей — по 5–50 мг 2–3 раза в день.

Для профилактики взрослые принимают по 15–25 мг, дети — 5–20 мг/сутки.

Эндурацин (Endur-acin)

Endurance Таблетки ретард 250 и 500 мг

Препарат никотиновой кислоты продленного высвобождения, иммобилизованный на восковой матрице. По сравнению с обычными препаратами вызывает меньшее число побочных действий. Кроме того, обладает большей биодоступностью (оказывает клинический эффект в дозах, ниже рекомендуемых для препаратов никотиновой кислоты).

Дозировка и применение

Для лечения гиперхолестеринемии ▶

Таблетку ретард принимают 1 раз в день в течение первой недели, затем увеличивают дозу до 1 г/сутки, а еще через неделю — до 1,5 г/сутки на 3 приема. Через 3 месяца при недостаточном эффекте можно повысить дозу до 2 г/сутки. Максимальная суточная доза — 3 г.

Поддерживающая доза составляет 500 мг/сутки.

■ Эзетимиб

Эзетрол (Ezetrol)*

Schering-Plough Таблетки 10 мг

* В некоторых странах зарегистрирован под торговым названием **Зетия (Zetia)**.

Снижает всасывание холестерина в тонком кишечнике.

Показания

Гиперхолестеринемия (в виде монотерапии или в комбинации со **статинами**). Комбинация со статинами позволяет снизить дозу последних.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания печени в стадии обострения, умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, стойкое повышение активности в крови печеночных ферментов.

Не назначают во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: боли в животе, запор, диарея, вздутие живота, тошнота, повышение активности в крови печеночных ферментов (особенно при комбинации со статином).

Со стороны ЦНС: головная боль, утомляемость.

Другие: миалгия (часто при комбинированной терапии со статином), аллергические реакции (ангионевротический отек, сыпь).

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют назначать одновременно с **фибратами**. Избегают комбинации с **циклоспорином**.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 10 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи.

■ Эзетимиб + симвастатин

Инеджи (Inegy)*

Merck Таблетки 10 + 10 мг, 10 + 20 мг, 10 + 40 мг и 10 + 80 мг

* В некоторых странах зарегистрирован под торговым названием **Виторин (Vytorin)**.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 10/20 мг 1 раз в день, в случае, если требуется более агрессивное снижение уровня ЛПНП, начальная доза может составлять 10/40 1 раз в день, если требуется менее агрессивное снижение — 10/10 1 раз в день. В дальнейшем дозу подбирают в зависимости от полученного эффекта.

Легкая и умеренная почечная недостаточность не требует коррекции дозы.

Система крови

| | |
|---|-----|
| 40. Тромболитические средства _____ | 320 |
| 41. Антикоагулянты _____ | 324 |
| 42. Антитромбоцитарные (антиагрегантные и деагрегантные) средства _____ | 335 |
| 43. Проккоагулянты _____ | 345 |
| 44. Антипротеиназные средства _____ | 349 |
| 45. Средства для лечения гемофилии _____ | 351 |
| 46. Гемопозитины _____ | 355 |

Глава 40

Тромболитические средства

Тромболитические средства способствуют разрушению образовавшихся нитей фибрина, в основном свежих, не подвергшихся организации тромбов. В настоящее время применяют препараты, растворяющие тромбы не непосредственно, а активирующие главный компонент противосвертывающей системы плазмин. Активированный плазмин расщепляет фибрин на крупные фибрин-мономеры и далее — на мелкие продукты деградации фибрина.

В организме человека имеются два естественных активатора плазминогена: **тканевой активатор плазминогена** и **урокиназа**. Кроме того, для образования активного плазмина используют синтезированную из культуры β -гемолитического стрептококка группы С **стрептокиназу** и ее производное **анистреплазу**.

С точки зрения соотношения цена/качество, стрептокиназа до сих пор остается препаратом выбора. В то же время, применение стрептокиназы сопряжено с высоким риском развития аллергических реакций. Кроме того, все тромболитики, за исключением стрептокиназы, оказывают фибрин-специфическое действие, т.е. активируются исключительно в месте образования свежего тромба, и таким образом, в меньшей степени, чем стрептокиназа, вызывают снижение уровня фибриногена и α_2 -антиплазмина в крови.

После проведения тромболизиса при остром инфаркте миокарда для профилактики ретромбозов ранее широко назначали **гепарин**, однако затем было показано, что добавление гепарина к стрептокиназе и аспирину не улучшает результат, но повышает риск геморрагических осложнений. *R. W. Swanton (2003)* рекомендует назначать гепарин только после введения фибрин-специфических тромболитиков в течение не менее 24 ч (не следует добавлять гепарин в раствор фибринолитика).

Внимание! Тромболитические средства применяют только в случае, если ожидаемая польза превышает риск развития геморрагических осложнений. Следует свести к минимуму пункции артерий и вен, особенно крупных сосудов. Доступ к сосудам лучше обеспечивать в местах, доступных к прижатию (избегают пункции подключичной и внутренней яремной вен).

Показания

- Острый инфаркт миокарда с подъемом интервала ST, предпочтительно в первые 6 ч (срок возможного начала тромболизиса при остром инфаркте ми-

окарда составляет 12 ч; **тенектеплазу** применяют только в первые 6 ч)*.

- Массивная тромбоэмболия легочной артерии и другие тромбоэмболические осложнения.
- Артериальный тромбоз, в т. ч. после диагностических и лечебных процедур (тромбоз артериовенозного шунта, после операции протезирования сосудов и протезирования клапанов).
- Острое нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза в первые 3 ч — **альтеплаза**; при этом следует надежно исключить внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез, высокий риск развития кровотечения (недавно остановленное кровотечение, срок менее 72 ч после хирургического вмешательства, менее 2 месяцев после ЧМТ, внутричерепных и спинальных операций, менее 10 дней после родов, биопсии или пункции артерии, крупных хирургических вмешательств и травм), первичная или метастатическая опухоль головного мозга, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, варикозное расширение вен пищевода, хронические воспалительные заболевания толстого кишечника, острый панкреатит, некупированная артериальная гипертензия (АД выше 180/110 мм рт. ст.), аневризма аорты, митральные пороки сердца с фибрилляцией предсердий, острый перикардит, инфекционный эндокардит, деструктивные заболевания легких, сепсис или септический тромбоз, предлежание плаценты (из-за риска развития кровотечения).

Осторожно назначают при активной форме туберкулеза, женщинам во время менструаций, после сердечно-легочной реанимации, в старческом возрасте (старше 70 лет, с возрастом повышается риск развития кровоизлияния в мозг), при тяжелой диабетической ретинопатии.

Стрептокиназа и **анистреплаза** противопоказаны в срок до 3 месяцев после перенесенной стрептококковой инфекции.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Тромболизис во время беременности и в период лактации проводят по строгим показаниям. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Геморрагические (самые частые): кровотечение из мест пункций, разрезов, желудочно-кишечные кровотечения, разрыв селезенки, кровоизлияние в перикард, в мозг, гематомы.

* Есть мнение, что если у пациента сохраняются боль и подъем сегмента ST, можно предположить, что миокард еще жизнеспособен и тромболитическая терапия способна дать некоторый эффект.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: бради- или тахикардия, артериальная гипотензия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность, отек легких, остановка сердца, разрыв миокарда, перикардит, тампонада сердца, повторный инфаркт миокарда.

Со стороны органов дыхания: одышка, бронхоспазм, тромбоэмболия легочной артерии (вследствие отрыва венозного или правостороннего тромба или его фрагментации). Редко при применении **стрептокиназы** возможно развитие некардиогенного отека легких (риск выше при крупноочаговом инфаркте миокарда и интракоронарном введении препарата).

Аллергические, чаще при применении стрептокиназы (0,1 %) и анистреплазы (0,2 %): повышение температуры тела, кожная сыпь, крапивница, генерализованная экзантема, зуд, покраснение кожи, периорбитальный и ангионевротический отек, анафилактический шок. Антитела к стрептокиназе и анистреплазе образуются через 4 суток, через 1 год их обнаруживают у 30 % пациентов, они сохраняются в течение до 4 лет, поэтому в эти сроки повторное применение стрептокиназы и анистреплазы противопоказано.

Так как **альтеплаза** редко вызывает аллергические реакции, ее можно применять повторно, в том числе у пациентов, ранее получавших стрептокиназу. Опыт повторного применения **ретеплазы** недостаточен.

Со стороны ЦНС: при применении **альтеплазы** для лечения острого нарушения мозгового кровообращения возможно усугубление отека мозга с развитием вклинения.

Другие: эмболизация периферических артерий фрагментами тромба или холестериновыми массами (с возможным проявлением органной патологии), тошнота, рвота, головная боль, боли в мышцах и позвоночнике, артрит, васкулит, нефрит, полинейропатия.

Стрептокиназа — при многократном введении возможно повышение активности в крови печеночных ферментов, уровня билирубина, снижение содержания холинэстеразы.

Передозировка

В случае передозировки и развития кровотечения при применении **стрептокиназы** и **урокиназы** вводят **аминокапроновую кислоту** (см. стр. 346), человеческий фибриноген, проводят трансфузию **свежезамороженной плазмы** (см. стр. 182).

Альтеплаза обладает быстрым периодом полураспада (4,5 мин), поэтому при возникновении геморрагических осложнений достаточно прекращения введения препарата. В случае недостаточности такой тактики проводят общепринятую терапию. При передозировке **альтеплазы** и **ретеплазы** может быть эффективен **апротинин** (см. стр. 349).

Взаимодействие с другими препаратами

Антикоагулянты, дипиридамол, НПВС (в том числе аспирин) и декстраны усиливают эффект тромболитиков и увеличивают риск развития кровотечений, если применялись до проведения фибринолитической терапии.

Альтеплаза, ретеплаза и стрептокиназа несовместимы с коллоидными плазмозаменителями: декстранами и производными гидроксипроцетилкрахмала.

Способ применения

Внутривенно и интракоронарно (редко) вводят стрептокиназу и урокиназу; только внутривенно — альтеплазу, ретеплазу, тенектеплазу, анистреплазу и проурокиназу;

В виде продолжительной инфузии (после введения нагрузочной дозы) вводят альтеплазу, стрептокиназу, урокиназу и проурокиназу; болюсно — ретеплазу, тенектеплазу и анистреплазу.

■ Стрептокиназа

Стрептаза (Streptase)

Boehringer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 000, 750 000 и 1 500 000 МЕ

Стрептокиназа (Streptokinase)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций флак. 250 000, 750 000, 1 000 000 и 1 500 000 МЕ

Ферментный белок из культуры различных штаммов гемолитического стрептококка, взаимодействует с плазминогеном и образует «активаторный» комплекс, который катализирует превращение плазминогена в плазмин. Плазмин вызывает лизис тромбов, в основном свежих (до наступления ретракции), и восстанавливает проходимость тромбированных кровеносных сосудов.

Не рекомендуют использовать стрептокиназу при инфаркте миокарда давностью более 24 ч, тромбозе глубоких вен более 14 суток, тромбозе артерий сетчатки более 6–8 ч, вен более 10 суток.

Время полувыведения составляет около 23 мин.

Контроль

Тромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время (ТВ и АЧТВ) должны находиться в диапазоне 2–4 и 1,5–2,5 исходных величин соответственно. Через 6–8 ч тромболитическую терапию оценивают по показателю тромбинового времени (ТВ), которое должно увеличиться в 2–4 раза. В случае повышения ТВ более чем в 4 раза скорость инфузии уменьшают вдвое.

Дозировка и применение

Разводят содержимое флакона 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или водой для инъекций (в зависимости от препарата), затем добавляют в солевой раствор или 5 % раствор глюкозы для продол-

жительной инфузии. Для профилактики аллергических реакций перед введением стрептокиназы вводят глюкокортикоиды внутривенно (не все считают это обязательным).

Внутривенно, внутриартериально ▶

- При остром инфаркте миокарда вводят внутривенно капельно 1 500 000 МЕ в течение 30–60 мин; не рекомендуют рутинно назначать гепарин после применения стрептокиназы.
- Альтернативная схема предусматривает введение 750 000 МЕ внутривенно в течение 10 мин, затем 750 000 МЕ в 50–100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия капельно в течение 30 мин.
- Интракоронарно вводят 20 000 МЕ болюсно, затем налаживают постоянную инфузию со скоростью 2000–4000 (редко — 6000) МЕ/мин в течение 1 ч (до общей дозы 140 000 МЕ).
- При тромбоэмболии легочной артерии вводят внутривенно капельно 250 000 МЕ в течение 30 мин, затем налаживают инфузию со скоростью 1 000 000 МЕ/ч в течение 24–72 ч. Для профилактики ретромбоза рекомендуют одновременно назначить гепарин в виде продолжительной инфузии (без нагрузочной дозы).
- При тромбозе периферической артерии или вены вводят внутривенно или внутриартериально капельно 250 000 МЕ в течение 30 мин. Поддерживающая доза составляет 1 500 000 МЕ/ч в течение 6 ч. При необходимости курс повторяют (но не позднее 5 суток после проведения первого курса). Для профилактики ретромбоза рекомендуют одновременно назначить гепарин в виде продолжительной инфузии (без нагрузочной дозы).
- При необходимости проведения длительного тромболитического вводят 250 000 МЕ в течение 30 мин, затем налаживают инфузию со скоростью 1 000 000 МЕ/ч. Длительность введения не должна превышать 3–5 суток.
- Детям (в т. ч. новорожденным) при тромбозе артерий вследствие различных диагностических или лечебных процедур вводят 1000–10 000 МЕ/кг в течение 20–30 мин с последующей длительной (не менее 5 суток) инфузией со скоростью 1000 МЕ/кг/ч. Инфузию прекращают при появлении пульса на периферической артерии или кровоточивости. При необходимости проводят локальный лизис в дозе 50 МЕ/кг/ч.
- При тромбозе венозного катетера или шунта промывают катетер или шунт (с обеих сторон) стрептокиназой в дозе 100 000–250 000 МЕ (в 2 мл 0,9 % раствора хлорида натрия); выдерживают 2 ч с последующей аспирацией содержимого из катетера.

■ Альтеплаза (тканевой активатор плазминогена)

Актилизе (Actilyse)

Boehringer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 50 мг

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (ТАП), является сериновой протеиназой. Активируется при соединении с фибрином и стимулирует превращение плазминогена в плазмин, способствуя растворению сгустка фибрина. Специфическая активность составляет 580 000 ЕД/мг.

Время полувыведения составляет 4,5 мин.

Дозировка и применение

Внутривенно, внутриартериально ▶

Для струйного введения содержимое флакона растворяют водой для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Для инфузии готовят раствор в концентрации 0,2 мг/мл. Высшая доза составляет 150 мг.

- При остром инфаркте миокарда давностью менее 6 ч вводят 15 мг внутривенно (не вводят интракоронарно) струйно (в течение 1–2 мин), затем налаживают инфузию 50 мг в течение первых 30 мин и 35 мг в течение последующих 60 мин. У пациентов с весом тела менее 65 кг вводят 15 мг струйно (в течение 1–2 мин), затем 750 мкг/кг (не более 50 мг) в течение первых 30 мин и 500 мкг/кг (не более 35 мг) в течение последующих 60 мин. Общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг. Для профилактики ретромбоза после тромболитического введения вводят гепарин внутривенно в дозе 5000 ЕД, затем налаживают его инфузию со скоростью 1000 ЕД/ч в течение 24 ч.
- При давности инфаркта от 6 до 12 ч вводят внутривенно 10 мг струйно, затем 50 мг в течение часа в виде медленной инфузии с периодическим струйным введением 10 мг через каждые 30 мин до общей дозы 100 мг. У пациентов с весом тела менее 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг.
- При тромбоземболии легочной артерии вводят внутривенно 100 мг в течение 2 ч: 10 мг струйно (в течение 1–2 мин), затем 90 мг в течение последующих 2 ч. У пациентов с весом тела менее 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг.
- При остром нарушении мозгового кровообращения вводят внутривенно в дозе 0,9 мг/кг (до 90 мг) в течение 60 мин, при этом 10 % от указанной дозы — струйно в течение 1 мин.
- При тромбоземболии периферической артерии налаживают внутриартериальную инфузию со скоростью 0,5–1 мг/ч.
- При тромбозе венозного катетера или шунта промывают катетер альтеплазой в дозе 2 мг и выдерживают 0,5–1 ч с последующей аспирацией.

■ Ретеплаза

Рапилизин (Rapilysin)

Roche Порошок лиоф. для инъекций флакон 10 МЕ

Ретаваза (Retavase)

Boehringer Порошок лиоф. для инъекций флакон 10,8 МЕ (18,8 мг)

Негликозилированный участок тканевого активатора плазминогена (ТАП), содержит 355 аминокислот (из 527 аминокислот натурального ТАП). Препарат получают по рекомбинантной технологии из культуры *Escherichia coli*. Катализирует превращение плазминогена в плазмин, способствуя растворению сгустка фибрина.

Время полувыведения составляет 13–16 мин.

Дозировка и применение

Содержимое флакона растворяют водой для инъекций непосредственно перед введением.

При остром инфаркте миокарда вводят внутривенно струйно (не вводят интракоронарно) 10 МЕ в течение 2 мин, через 30 мин введение повторяют.

■ Тенектеплаза

Метализа (Metalyse)

Boehringer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 40 мг (8000 ЕД) и 50 мг (10 000 ЕД)

Мутантный тканевой активатор плазминогена (ТАП) с высокоспецифичным действием на фибрин. Не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергических реакций, кроме того, не оказывает парадоксального прокоагуляционного действия и почти не вызывает системных кровотечений. Удобен для использования на догоспитальном этапе.

Время полувыведения составляет 20 мин.

Дозировка и применение

Содержимое флакона растворяют водой для инъекций непосредственно перед введением.

При остром инфаркте миокарда вводят внутривенно струйно в течение 10 с в дозе 0,5–0,6 мг/кг (обычно 30–50 мг), максимальная доза — 50 мг.

■ Анистреплаза (АПСАК)

Эминаза (Eminase)

Roberts Порошок лиоф. для инъекций: флакон 30 ЕД

Анизоилированный активаторный комплекс стрептокиназы и плазминогена (APSAC). После попадания в системный кровоток АПСАК остается неактивным комплексом до соприкосновения с поверхностью тромба, и только в присутствии фибрина происходит активация плазминогена. Оказывает тромболитическое действие подобно стрептокиназе; кроме того, препарат обладает антигенными свойствами стрептокиназы.

Не вызывает артериальной гипотензии. Время полувыведения составляет около 70–120 мин (в среднем 94 мин).

Дозировка и применение

30 МЕ препарата разводят 5 мл воды для инъекций. При остром инфаркте миокарда вводят внутри-

венно (не рекомендуют вводить интракоронарно) в течение 2–5 мин.

■ Проурокиназа

Пууролаза (Purolase)

Техноген

Порошок лиоф. для инъекций амп.
20 000 МЕ и флакон 2 млн МЕ/
50 мл и 8 млн МЕ/100 мл

Рекомбинантный фибрин-специфический тромболитик, неаллергенен, практически не вызывает системных кровотечений.

Дозировка и применение

Внутривенно

В первые 4–8 ч острого инфаркта миокарда с подъемом интервала *ST* вводят болюсно 2 млн МЕ, затем 6 млн МЕ в течение 60 мин. Дополнительно назначают **аспирин** (в дозе 150–300 мг) и **гепарин** (болюсно 60 ЕД/кг, но не более 4000 ЕД; затем 1000 ЕД/ч в течение 24–48 ч). Не рекомендуют использовать проурокиназу при инфаркте миокарда давностью более 12 ч.

Глава 41

Антикоагулянты

Антикоагулянты препятствуют тромбообразованию и предотвращают рост уже образовавшихся тромбов посредством инактивирования тромбина. Выделяют антикоагулянты прямого действия, применяемые обычно парентерально и местно, и непрямого действия, эффективные при приеме внутрь.

Прямые антикоагулянты

В качестве антикоагулянтов прямого действия применяют нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноид, препараты гирудина — прямого ингибитора тромбина, а также анти-тромбин III, получаемый из человеческой плазмы. Новый препарат для лечения тромботических осложнений тяжелого сепсиса — **дротрекогин альфа** (активированный протеин С).

В настоящее время разработаны новые антикоагулянты прямого действия для приема внутрь.

Нефракционированный гепарин

■ Гепарин натрия

Гепарин (Heparin)

Многие

производители

Р-р для инъекций 5000 ЕД/мл:
ампула 1 мл и флакон 5 мл

Гетерогенная смесь веществ с молекулярной массой от 5000 до 30 000 дальтон, полученная из легких крупного рогатого скота. В небольшой дозе гепарин в соединении с антитромбином III (кофактором гепарина) предотвращает тромбоз путем инактивирования фактора Ха и подавления превращения протромбина в тромбин. В большой дозе при уже развившемся тромбозе он препятствует росту тромба путем инактивации тромбина и приостановки превращения фибриногена в фибрин.

В комбинации с антитромбином III гепарин инактивирует факторы свертывания IX, X, XI, XII и тромбин, препятствует превращению фибриногена в фибрин. Комплекс гепарина и антитромбина III в 100–1000 раз активнее, чем один антитромбин III. Гепарин также препятствует образованию стабильного фибринового сгустка путем инактивации фактора XIII (фибрин-стабилизирующего фактора). Другие эффекты включают подавление тромбин-индуцированной активации факторов V и VIII.

В обычных терапевтических дозах гепарин удлиняет время свертывания крови. Кроме того, он препятствует агрегации тромбоцитов, повышает сосудистую проницаемость, стимулирует коллатеральное крово-

обращение, оказывает спазмолитическое действие и повышает высвобождение липопротеинлипазы.

1 мг гепарина эквивалентен 130 ЕД. Время полувыведения из плазмы крови дозозависимо и составляет 30–180 мин (увеличивается с повышением дозы).

Показания

- Лечение артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболии легочной артерии и периферических артерий).
- Ишемическая болезнь сердца: нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* (имеет преимущество перед низкомолекулярными гепаринами у пациентов, которым может потребоваться операция коронарного шунтирования), инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* (для профилактики ретромбозов после проведения тромболизиса; см. стр. 306).
- Профилактика и лечение ДВС-синдрома.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов повышенного риска, подвергшихся обширным хирургическим вмешательствам.
- Предотвращение свертывания крови при проведении экстракорпоральных методов лечения (в аппарате искусственного кровообращения, при проведении гемодиализа и гемосорбции), при заготовке крови и в лабораторной диагностике.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез, тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50\,000/\text{мм}^3$), лейкоз, анемия, повышенная проницаемость сосудов, инфекционный эндокардит, выраженное нарушение функции почек и печени, активное кровотечение, недавние операции на головном и спинном мозге, расслаивающая аневризма аорты, некупированная артериальная гипертензия.

Осторожно назначают при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ.

Является препаратом выбора во время беременности, но его использование сопряжено с определенным риском. Не проникает в грудное молоко. Не установлена безопасность применения у новорожденных (риск развития осложнений выше у недоношенных).

Побочные действия

Со стороны системы крови: ранняя (вследствие прямого воздействия гепарина на тромбоциты, на 2–3 день лечения) и поздняя (аутоиммунная, на 7–12 сутки) тромбоцитопения. Риск геморрагических осложнений выше у женщин старше 60 лет.

Другие: головная боль, головокружение, тошнота, анорексия, рвота, диарея, алопеция, остеопороз, кальцификация мягких тканей, повышение активности печеночных трансаминаз в крови, гиперкалиемия (гепарин вызывает гипоальдостеронизм, чаще при сопутствующем сахарном диабете и почечной недо-

статочности), аллергические реакции (лихорадка, кожные высыпания, бронхоспазм, анафилактоидные реакции), местное раздражение, гематома и болезненность в месте введения.

Контроль

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); из-за различий в определении АЧТВ различными лабораториями можно использовать коэффициент АЧТВ: отношение полученного АЧТВ к исходному. Считают необходимым увеличение исходного значения АЧТВ в 1,5–2,5 раза. Контроль проводят через 6 ч после каждого изменения дозы гепарина. При стабильной дозе гепарина и терапевтических показателях АЧТВ два измерения подряд (коэффициент 1,5–2,5) дальнейший контроль осуществляются каждые 24 ч.

Кроме того, можно контролировать время свертывания крови; при длительности лечения более 5 суток необходим также контроль содержания тромбоцитов в периферической крови (до назначения гепарина, через 7 дней применения и через 10 суток). При снижении числа тромбоцитов менее $100\,000/\text{мм}^3$ (или более чем в 2 раза после начала гепаринотерапии) гепарин отменяют.

Взаимодействие с другими препаратами

Другие антикоагулянты, антиагреганты и НПВС повышают противосвертывающее действие гепарина.

Алкалоиды спорыньи, тироксин, тетрациклины, антигистаминные средства и никотин ослабляют действие гепарина.

Антидот

Протамина сульфат (см. стр. 347).

Дозировка и применение

Начало действия и длительность антикоагуляционного эффекта гепарина представлены в таблице 41–1. Терапевтический эффект (предотвращение тромбообразования) сохраняется значительно дольше. Дозировка значительно варьирует у разных пациентов, поэтому ее подбирают индивидуально; ориентировочные дозы в зависимости от показаний см. ниже.

Таблица 41–1. Начало действия и длительность антикоагуляционного эффекта нефракционированного гепарина

| Путь введения | Начало действия | Длительность антикоагуляционного эффекта |
|---------------|-----------------|--|
| Внутривенно | Немедленно | 4–5 ч |
| Внутримышечно | 15–30 мин | 6 ч |
| Подкожно | 30–40 мин | 8 ч |

Таблица 41–2. Коррекция дозы гепарина при внутривенном введении

| АЧТВ, с | Коэффициент АЧТВ | Коррекция дозы гепарина |
|-----------|------------------|--|
| менее 45 | менее 1,2 | Вводят дополнительно 5000 ЕД струйно, затем увеличивают скорость инфузии на 250 ЕД/ч (4 ЕД/кг/ч) |
| 45–54 | 1,2–1,4 | Увеличивают скорость инфузии на 150 ЕД/ч (2 ЕД/кг/ч) |
| 55–85 | 1,5–2,5 | Без изменений |
| 86–110 | 2,6–3 | Прекращают инфузию на 1 ч, затем продолжают инфузию со скоростью, на 150 ЕД/ч (2 ЕД/кг/ч) меньше предыдущей |
| более 110 | выше 3 | Прекращают инфузию гепарина на 1 ч, затем продолжают инфузию со скоростью, на 250 ЕД/ч (4 ЕД/кг/ч) меньше предыдущей |

Срок применения гепарина ограничен 10 сутками. Отмену препарата производят постепенно в течение 1–2 дней (при необходимости назначают **непрямые антикоагулянты**).

Лечебные дозы ▶

Для лечения тромбозов и эмболических осложнений вводят препарат внутривенно, нагрузочная доза для пациента массой тела 70 кг составляет 5000–10 000 ЕД, затем налаживают продолжительную внутривенную инфузию со скоростью 15–25 мг/кг/ч (обычно 1000 ЕД/ч). Скорость инфузии меняют в зависимости от показателя АЧТВ (см. таблицу 41–2).

После тромболизиса (при остром коронарном синдроме или тромбоземболии легочной артерии) назначают гепарин внутривенно в виде продолжительной инфузии без нагрузочной дозы (не рекомендуют рутинно назначать гепарин при остром коронарном синдроме после проведения тромболизиса **стрептокиназой**).

При ДВС-синдроме в фазе гиперкоагуляции проводят постоянную инфузию гепарина со скоростью 1000 ЕД/ч (под контролем АЧТВ), при геморрагическом синдроме после его купирования используют меньшие дозы (25–500 ЕД/ч).

У детей начальная доза составляет 50 ЕД/кг внутривенно струйно, затем назначают по 100 ЕД/кг внутривенно через каждые 4 ч или проводят продолжительную инфузию со скоростью 15–25 мг/кг/ч (в пересчете на площадь поверхности тела суточная доза составляет 20 000 ЕД/м²).

При невозможности вводить гепарин внутривенно его назначают подкожно взрослым в дозе 30 000–40 000 ЕД/сутки на введения через каждые 6–8–12 ч (например, по 15 000 ЕД через каждые 12 ч или по 7500–10 000 ЕД через каждые 6–8 ч).

Таблица 41–3. Коррекция дозы гепарина при подкожном введении

| АЧТВ, с | Коррекция дозы гепарина | Следующее определение АЧТВ |
|----------|---|----------------------------|
| менее 50 | На одну ступеньку выше | Через 6 ч |
| 50–90 | Дозу не меняют | Через 6 ч |
| 91–120 | На одну ступеньку ниже | Через 6 ч |
| выше 120 | Гепарин отменяют и возобновляют введение в зависимости от АЧТВ: | |
| | ✓ менее 50 с — та же ступень | Через 6 ч |
| | ✓ 50–90 с — на одну ступень ниже | Через 6 ч |
| | ✓ 91–120 с — на 2 ступени ниже | Через 6 ч |
| | ✓ более 120 с — гепарин отменяют | Через 3 ч |

Коррекцию доз гепарина проводят в зависимости от показателя АЧТВ (см. таблицу 41–3) по ступенчатой схеме: 10 000–12 500–15 000–17 500–21 250–25 000–30 000 ЕД 2 раза в день или 5000–7500–10 000–12 500–15 000 ЕД 3 раза в день.

Возможно также ингаляционное введение гепарина по 250–700 ЕД/кг/сутки (ингаляции проводят в 2 приема через каждые 12 ч, раствор гепарина разводят водой для инъекций в соотношении 1:4).

Профилактические дозы ▶

Для профилактики тромбоземболических осложнений в хирургической практике вводят подкожно 5000 ЕД за 2 ч до операции, затем в послеоперационном периоде назначают по 5000–7500 ЕД подкожно через каждые 8–12 ч в течение 7 суток (первую инъекцию после экстренной операции можно сделать в течение 12 ч). При необходимости продолжения профилактики тромбоземболии в течение свыше 10 суток назначают **непрямые антикоагулянты** за 3–4 дня до отмены гепарина.

При экстракорпоральном контуре ▶

При подключении аппарата искусственного кровообращения начальная доза составляет не менее 150 ЕД/кг. Обычно назначают 300 ЕД/кг для процедуры длительностью менее 60 мин и 400 ЕД/кг — длительностью более 60 мин.

При гемодиализе дозу подбирают в соответствии с рекомендациями производителя диализатора.

При проведении гемосорбции на непокрытых угольных сорбентах доза составляет обычно 150 ЕД/кг (10 000 ЕД для пациента массой 70 кг), на биоспецифическом антипротеиназном сорбенте «Овосорб» — 100–120 ЕД/кг.

Низкомолекулярные гепарины

Деполимеризованные фрагменты гепарина с молекулярной массой 2000–9000 дальтон благодаря наличию более короткой цепи активны в отношении

фактора свертывания Ха, что обуславливает лечебный антитромботический эффект, и почти не связываются с тромбином, таким образом не увеличивая кровоточивость. Отличаются высокой биодоступностью при подкожном введении, низким риском развития тромбоцитопении, отсутствием необходимости лабораторного контроля и простотой дозирования.

Внимание! Низкомолекулярные гепарины не вводят внутримышечно.

Из-за различной молекулярной массы и фармакологических параметров низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми.

Показания

- Острый инфаркт миокарда без подъема интервала ST, нестабильная стенокардия (кроме пациентов, у которых вероятно операция коронарного шунтирования) — **далтепарин, надропарин, эноксапарин**.
- Острый инфаркт с подъемом интервала ST — **эноксапарин**.
- Профилактика острых тромбозов и тромбэмболических осложнений.
- Лечение острых тромбозов — **далтепарин, надропарин, тинзапарин и эноксапарин**.
- Длительное лечение венозных тромбозов и эмболий у пациентов со злокачественными новообразованиями — **далтепарин**.
- Предупреждение свертывания крови при проведении экстракорпоральных методов лечения — **надропарин, тинзапарин, эноксапарин**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез, аутоиммунная тромбоцитопения в анамнезе, активное кровотечение, высокий риск развития кровотечения (менее 36 ч после родов, кровоизлияние в мозг в анамнезе), нарушение функции почек и печени.

Осторожно применяют при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ, варикозном расширении вен пищевода, активном туберкулезе легких, при тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 100 000/мм³), некупированной артериальной гипертензии, после манипуляций на крупных артериях, люмбальной пункции и недавних неврологических и офтальмологических операций.

Безопасность применения у детей не установлена.

Применение во время беременности и в период лактации

Далтепарин — безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Надропарин — не применяют при использовании механических противозачаточных средств, во время беременности, в послеродовом периоде и во время лактации (кормление грудью следует прекратить).

Ревипарин — не применяют в I триместре беременности.

Тинзапарин — допустимо применение во время беременности.

Цертопарин — не проникает через плаценту и в грудное молоко, однако у беременных и кормящих женщин следует соблюдать осторожность.

Эноксапарин — опыт применения во время беременности недостаточен, противопоказано назначение беременным женщинам с митральным пороком сердца. Не применяют в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны системы крови: умеренная тромбоцитопения (наиболее опасна аутоиммунная тромбоцитопения, которая развивается на 5–21 день лечения; у сенсibilизированных пациентов возможно развитие ДВС-синдрома). Геморрагические осложнения развиваются чаще, чем при применении нефракционированного гепарина, но они носят менее массивный характер.

Местные реакции: покраснение, умеренная болезненность, редко — уплотнение в месте инъекции, крайне редко — некроз тканей.

Другие: обратимое повышение активности в крови печеночных ферментов, тошнота, рвота, остеопороз, вторичный гипоальдостеронизм с ацидозом и гиперкалиемией (чаще у больных сахарным диабетом и почечной недостаточностью), аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами / Контроль

В случае комбинации с препаратами, увеличивающими кровоточивость (*НПВС, декстраны, антитромбоцитарные средства, тромболитические средства, антикоагулянты*), необходим контроль за свертываемостью крови.

Антидот

Протамина сульфат (действие низкомолекулярных гепаринов обратимо в меньшей степени, чем нефракционированного гепарина).

■ Далтепарин

Фрагмин (Fragmin)

Pfizer

Р-р для инъекций 2500 МЕ/шприц 0,2 мл, 5000 МЕ/шприц 0,2 мл и 10 000 МЕ: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Анти-Ха активность составляет 100 МЕ/мл, анти-IIa активность — 28 МЕ/мл.

Подкожно ▶

- Рекомендуемая доза пациентам с инфарктом миокарда без патологического зубца Q или с нестабильной стенокардией составляет по 120 МЕ/кг 2 раза в день. Максимальная доза — 10 000 МЕ/12 ч. Длительность лечения — не менее 6 суток. Одновременно назначают **аспирин**.
- Для профилактики тромбэмболических осложнений назначают 2500 МЕ за 1–2 ч до операции,

затем повторяют инъекции в той же дозе ежедневно утром в течение 5–7 дней (обычно пока пациент не начал ходить).

- Для лечения острых тромбозов вводят по 200 МЕ/кг/сутки на 1 или 2 введения. Разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ. При высоком риске развития кровотечений дозу можно уменьшить до 100 МЕ/кг/сутки.
- Для длительного лечения венозных тромбозов и эмболий у пациентов со злокачественными новообразованиями назначают в первые 30 дней в дозе 200 МЕ/кг (не более 18 000 МЕ) 1 раз в день. 2–6 месяцев: назначают в дозе 150 МЕ/кг 1 раз в день.

■ Надропарин

Фраксипарин (Fraxiparine)

| | | |
|--------------|---------------------------------|---|
| <i>Glaxo</i> | Р-р для инъекций | 2850 МЕ/шприц 0,3 мл, 5700 МЕ/шприц 0,6 мл, 9500 МЕ/шприц 1 мл |
| | Форте — р-р для инъекций | 11400 МЕ/шприц 0,6 мл, 15200 МЕ/шприц 0,8 мл, 19000 МЕ/шприц 1 мл |

Дозировка и применение

Парентерально ▶

- Рекомендуемая доза пациентам с инфарктом миокарда без патологического зубца Q или с нестабильной стенокардией составляет 86 МЕ/кг внутривенно струйно, затем разовую дозу вводят подкожно 1 раза в день. Средняя продолжительность лечения — 6 суток. Одновременно назначают **аспирин**.
- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначают подкожно 0,3 мл за 2–4 ч до операции, затем вводят ту же дозу 1 раз в день в течение 7–10 суток.
- Для лечения острых тромбозов вводят подкожно по 100 МЕ/кг 2 раза в день в течение 10 суток.
- При экстракорпоральном контуре при гемодиализе вводят в артериальную магистраль однократно 0,3–0,6 мл в зависимости от массы тела.

■ Ревипарин

Кливарин (Clivarin)

| | | |
|---------------|------------------|-----------------------|
| <i>Abbott</i> | Р-р для инъекций | 1750 МЕ/шприц 0,25 мл |
|---------------|------------------|-----------------------|

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Используют исключительно для профилактики тромбоэмболических осложнений, назначают 0,25 мл за 24 ч до операции, затем вводят по 0,25 мл 1 раз в день в течение 7–10 суток или в течение всего периода риска. У пациентов повышенного риска дозу увеличивают в 2 раза.

■ Тинзапарин

Инногеп (Innohep)

| | | |
|------------|------------------|---|
| <i>Leo</i> | Р-р для инъекций | 20 000 антиХа МЕ/мл: флакон 2 мл, шприц 0,5, 0,7 и 0,9 мл |
| | Р-р для инъекций | 10 000 антиХа МЕ/мл: флакон 2 мл, шприц 0,25, 0,35 и 0,45 мл |

Дозировка и применение

Парентерально ▶

- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначают 3500 антиХа МЕ подкожно за 2 ч до операции, затем по 3500 антиХа МЕ 1 раз в день в течение 7–10 суток. У пациентов с высоким риском развития тромбозов доза составляет 50 антиХа МЕ/кг.
- Для лечения острых тромбозов назначают подкожно по 175 антиХа МЕ/кг 1 раз в день.
- При экстракорпоральном контуре при гемодиализе длительностью менее 4 ч вводят 2000–2500 антиХа МЕ в артериальную магистраль или внутривенно. При длительности процедуры более 4 ч вводят болюсно 2500 антиХа МЕ в артериальную магистраль или внутривенно, затем налаживают инфузию со скоростью 750 антиХа МЕ/ч. Болюсную дозу можно уменьшать или увеличивать на 250–500 антиХа МЕ до достижения терапевтического эффекта.

■ Цертопарин

Тропарин (Troparin)

| | | |
|------------------|------------------|---|
| <i>Biochemie</i> | Р-р для инъекций | 3000 МЕ/ампула 0,5 мл и 3000 МЕ/шприц 0,3 мл |
|------------------|------------------|---|

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Используют исключительно для профилактики тромбоэмболических осложнений, вводят по 3000 МЕ (0,3 мл в шприце или 0,5 мл в ампуле) 1 раз в сутки. При послеоперационной профилактике первое введение делают за 1–2 ч до операции. Длительность лечения составляет 7–10 дней.

■ Эноксапарин

Клексан (Clexane)

| | | |
|----------------|------------------|---|
| <i>Aventis</i> | Р-р для инъекций | 20 мг/шприц 0,2 мл, 40 мг/шприц 0,4 мл, 60 мг/шприц 0,6 мл, 80 мг/шприц 0,8 мл и 100 мг/шприц 1 мл |
|----------------|------------------|---|

Дозировка и применение

Парентерально ▶

- Рекомендуемая доза пациентам с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией составляет по 1 мг/кг подкожно 2 раза в день. Курс лечения — 2–8 суток. Одновременно назначают **аспирин**.
- Для лечения острых тромбозов вводят подкожно по 1 мг/кг 2 раза в день в течение 10 суток.

- Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначают подкожно по 20 мг 1 раз в день в течение 7 суток (первую дозу вводят за 2 ч до операции); при очень высоком риске тромбозов — по 40 мг/сутки в течение 10 дней (первую дозу вводят за 12 ч до операции).
- При экстракорпоральном контуре вводят в артериальную магистраль 1 мг/кг (действия хватает на 4 ч процедуры). У пациентов с повышенным риском кровотечений дозу уменьшают до 0,5 мг/кг при однократном доступе и до 0,75 мг/кг — при двухкратном.

Другие прямые антикоагулянты

■ Дабигатран

Прадакса (Pradaxa)
Boehringer Капсулы 75 и 110 мг

Прямой ингибитор тромбина для приема внутрь. Имеет быстрое начало действия и не требует лабораторного контроля.

Показания

Профилактика тромбоэмболических осложнений в ортопедической практике у взрослых.

Противопоказания

Продолжающееся кровотечение, нарушение системы гемостаза, выраженная печеночная недостаточность.

Осторожно назначают пожилым, ослабленным пациентам (с массой тела менее 50 кг), после недавно произведенной операции, при проведении регионарных методов анестезии (прием первой дозы осуществляют не ранее чем через 2 ч после удаления катетера), при бактериальном эндокардите, обострении язвенной болезни, при почечной недостаточности (не применяют при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Геморрагические осложнения, *редко* — нарушение функции печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При тотальном протезировании коленного сустава назначают взрослым 110 мг (пожилым старше 75 лет — 75 мг) через 1–4 ч после операции, затем продолжают прием по 220 мг (у пациентов старше 75 лет — 150 мг) 1 раз в день в течение 9 суток.

При тотальном протезировании тазобедренного сустава назначают в той же дозе, но длительность лечения составляет 27–34 суток.

■ Сулодексид

Вессел Дуэ Ф (Vessel Due F)
CSC Капсулы 250 ЛЕ
Р-р для инъекций 600 ЛЕ/ампула 2 мл

Смесь гликозаминогликанов, экстрагированных из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, содержит 80 % гепариноида — быстро движущейся фракции гепарина. Подавляет активность факторов свертывания и адгезивную способность тромбоцитов, снижает содержание в крови фибриногена, повышает — тканевого активатора плазминогена. Кроме того, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и восстанавливает структуру и функцию эндотелия.

Гиполипидемический эффект связан с повышением активности липопротеинлипазы и ускорением катаболизма атерогенных липопротеидов.

Показания

- Сосудистая патология с риском тромбозов. При высоком риске геморрагических осложнений (например, при васкулите и бактериальном эндокардите) имеет преимущество перед гепарином (за счет эндотелиопротективного действия).
- Вторичная профилактика острого инфаркта миокарда.

Описано применение для лечения антифосфолипидного синдрома (вместе с **аспирином**) и для продолжения антикоагулянтной терапии на фоне развившихся осложнений при применении гепарина.

Противопоказания

См. *Гепарин*.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь, а также боль, жжение и гематома в месте инъекции.

Дозировка и применение

- При облитерирующем поражении сосудов начинают лечение с внутримышечного введения 600 ЛЕ (липосомических единиц) 1 раз в день в течение 15–20 суток, затем переходят на прием препарата внутрь по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 30–40 суток.
- Для вторичной профилактики инфаркта миокарда через 7–10 суток после начала заболевания назначают 600 ЛЕ внутримышечно 1 раз в день в течение 1 месяца, затем переходят на прием препарата внутрь по 500 ЛЕ 2 раза в день в течение 12 месяцев и более.

■ Лепирудин

Рефлюдан (Refludan)
Aventis Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 50 мг

Рекомбинантный дрожжевой гирудин имеет молекулярную массу около 7000 дальтон и содержит 65 аминокислот. Является аналогом вырабатываемого пиявками гирудина (отличается наличием лейцина вместо изолейцина в N-окончании и отсутствием сульфатной группы у тирозина в положении 63). Антитромботическая активность гирудина связана с прямым ингибированием тромбина; частично действует на другие факторы свертывания. Действие не зависит от уровня антитромбина III. Кроме того, гирудин не оказывает влияния на 4 тромбоцитарный фактор.

1 мг рекомбинантного гирудина эквивалентен 16 000 антитромбиновых единиц (АТЕ).

Показания

Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбоцитопенией, вызванной гепарином.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при высоком риске развития кровотечений и кровоизлияний (при недавней пункции крупных сосудов, хирургических вмешательствах на головном и спинном мозге, после крупных операций и массивных кровотечений, при недавно перенесенном внутримозговом и субарахноидальном кровоизлиянии), при геморрагическом диатезе, бактериальном эндокардите, некупированной артериальной гипертензии.

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям. Опыт использования у детей недостаточен.

Побочные действия

Чаще всего встречаются геморрагические и аллергические осложнения.

Контроль

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Антидот

Специфического антидота нет.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Начальная доза составляет 0,4 мг/кг внутривенно струйно (в течение 20–30 с), затем налаживают медленную внутривенную инфузию со скоростью 0,15 мг/кг/ч в течение 2–10 суток. Скорость инфузии меняют в зависимости от АЧТВ (следует поддерживать коэффициент АЧТВ в диапазоне 1,5–2,5).

При почечной недостаточности необходимо снижение дозы.

■ Фондапаринукс

Ариксстра (Arixtra)

Glaxo

P-р для инъекций 2,5 мг/шприц 0,5 мл

Синтетический сульфатированный пентасахарид, ингибитор активированного X фактора свертывания (Ха).

Показания

- Профилактика тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде (например, в ортопедии, после операций на органах брюшной полости).
- Лечение острого тромбоза глубоких вен.
- Лечение тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА).
- Лечение острого коронарного синдрома без подъема интервала ST и инфаркта миокарда с подъемом интервала ST.

Противопоказания

Активное кровотечение, выраженная почечная недостаточность, бактериальный эндокардит.

Осторожно назначают при недостаточности функции печени, геморрагических диатезах, обострении язвенной болезни, свежем внутримозговом кровоизлиянии, недавней операции на головном или спинном мозге и на глазах, при проведении регионарной анестезии.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена. Не назначают детям и подросткам младше 17 лет.

Побочные действия

Геморрагические, анемия, тромбоцитопения, пурпура, отеки, повышение активности печеночных ферментов, *реже* — тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия, гастрит, запор или диарея, артериальная гипотензия, головокружение, головная боль, сыпь, зуд, реакция в месте инъекции.

Контроль

Содержание тромбоцитов.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

С целью профилактики вводят 2,5 мг за 6 ч до операции, затем продолжают введение по 2,5 мг 1 раз в день в течение 5–9 суток.

При ТЭЛА при массе тела менее 50 кг вводят в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 5 суток, при массе 50–100 кг разовая доза составляет 7,5 мг, при массе тела свыше 100 кг — 10 мг.

При остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда рекомендуемая доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки в течение не менее 8 суток или до выписки пациента из стационара.

Антитромбин III

Антитромбин III человеческий (Antithrombin III human)

Baxter

Порошок лиоф. для инъекций флакон 500 и 1000 ME

Тромбейт III (Thrombate III)

Bayer Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 500 и 1000 МЕ

Гликопротеин с молекулярной массой 58 000 дальтон, получаемый из человеческой плазмы. Инактивирует тромбин и угнетает активность IXa, Xa, XIa, XIIa факторов свертывания и плазмина. Кроме того, оказывает противовоспалительное действие и уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Нормальное содержание антитромбина III в плазме крови составляет 0,1–0,2 г/л.

Леофилизация снижает риск инфицирования ВИЧ и некоторыми другими вирусами (большинством типов цитомегаловирусов, вирусами герпеса и гепатита В).

Показания

- Наследственный дефицит антитромбина III (назначают для профилактики и лечения тромбозмобилических осложнений).
- ДВС-синдром.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и у детей не установлена (имеется ограниченный опыт успешного применения антитромбина III у новорожденных от матерей с наследственным дефицитом антитромбина III).

Побочные действия

Головокружение, затрудненное и учащенное дыхание, тошнота, неприятный вкус во рту, озноб, боли в грудной клетке, пелена перед глазами, чувство переполнения кишечника, крапивница, жар, потливость, гематомы.

Взаимодействие с другими препаратами

Комбинация с *гепарином* требует снижения дозы последнего.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят со скоростью 50 МЕ/мин (не более 100 МЕ/мин) в дозе, обеспечивающей 20 %-ное повышение нормального уровня антитромбина III, при этом 1 МЕ/кг увеличивает содержание антитромбина III в крови на 1–2,1 % (у разных пациентов). Поддерживающая доза составляет 60 % от начальной. Вводят ее через каждые 24 ч, чтобы обеспечить уровень антитромбина III в пределах 80 % от нормы.

Дозу антитромбина III рассчитывают по формуле:

$$\text{Доза (МЕ)} = (\text{требуемый уровень антитромбина III, \%} - \text{исходный уровень антитромбина, \%}) \times \text{массу тела, кг} / 1 \%^1$$

¹Если введение препарата в дозе 1 МЕ/кг повышает содержание антитромбина III более чем на 1 %, в уравнение подставляют иную цифру (например, 1,4 %). Уровень антитромбина III в плазме крови определяют через 30 мин после введения препарата.

Обычно начальная лечебная доза составляет 1000–2000 МЕ, профилактическая — 1000–1500 МЕ. Максимальная суточная доза — 3000 МЕ.

Активированный протеин С**■ Дротрекогин альфа (активированный)****Зигрис (Xigris)**

Lilly Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 5 и 20 мг

Рекомбинантный активированный протеин С, оказывает антитромботическое действие путем ингибирования Va и VIIIa факторов свертывания крови. Кроме того, оказывает не прямое профибринолитическое и противовоспалительное действие (последнее обусловлено подавлением фактора некроза опухолей, синтезируемого моноцитами, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам, а также ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла).

В контролируемых исследованиях отмечено снижение смертности от тяжелого сепсиса при применении активированного протеина С, однако механизм такого действия до конца не ясен.

Показания

Тяжелый сепсис с высоким риском смертельного исхода (начинают лечение в первые 24 ч и не позже 48 ч от развития полиорганной недостаточности).

Противопоказания

Гиперчувствительность, продолжающееся внутреннее кровотечение, высокий риск развития кровотечения (срок менее 3 месяцев после геморрагического инсульта, менее 2 месяцев после тяжелой ЧМТ, внутричерепной операции или операции на спинном мозге, травма, сопровождающаяся высоким риском развития угрожающего жизни кровотечения), наличие эпидурального катетера, внутричерепные опухоли/ образования или признаки мозговой грыжи.

Осторожно назначают при одновременном лечении **гепарином** (в дозе не менее 15 ЕД/кг/ч), при количестве тромбоцитов менее 30 000/мм³ (даже если число тромбоцитов увеличилось после трансфузии), при международном нормализованном отношении (МНО) более 3,0, в срок менее 6 недель после перенесенного желудочно-кишечного кровотечения, менее 3 дней после проведения тромболитической терапии, менее 7 суток после применения **пероральных антикоагулянтов** или **блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов**, **аспирина** в дозе более 650 мг/сутки или других антиагрегантов, срок менее 3 месяцев после ишемического ин-

сульта, при наличии внутрисерпных сосудистых аномалий или аневризм, геморрагического диатеза, при тяжелом хроническом заболевании печени, а также при любых других состояниях, при которых высок риск развития кровотечений или могут возникнуть трудности остановки кровотечения, обусловленные его локализацией.

Лечение препаратом прекращают за 2 ч до хирургического вмешательства или других процедур, связанных с повышенным риском развития кровотечений. При достижении адекватных показателей гемостаза введение может быть начато спустя 12 ч после инвазивных процедур и хирургических операций или возобновлено немедленно после неосложненных менее инвазивных вмешательств.

Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают по строгим показаниям), грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Специальных исследований по применению препарата у детей не проводили.

Побочное действие

Возможно развитие кровотечения (с частотой 3,5%), обычно во время инфузии.

У пациентов с тяжелым сепсисом имеется множество симптомов, которые могут быть следствием сепсиса и могут быть связаны или не связаны с лечением дротрекогином.

Опыта повторного применения препарата нет.

Контроль

Дротрекогин может увеличивать активированное частичное тромбопластическое время (АЧТВ) в различной степени, поэтому для оценки выраженности коагулопатии у данной категории больных используют протромбиновое время (ПВ).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Содержимое флакона 5 мг разводят в 2,5 мл, флакона 20 мг — в 10 мл воды для инъекций (до концентрации 2 мг/мл). При использовании насоса для внутривенного введения раствор затем разводят 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 100–200 мкг/мл, при использовании шприцевого дозатора — до концентрации 100–1000 мкг/мл.

Избегают взбалтывания раствора. Флаконы используют в течение последующих 3 ч, введение должно быть завершено в течение 12 ч с момента приготовления раствора.

Вводят препарат медленно со скоростью 24 мкг/кг/ч, при этом продолжительность инфузии обычно составляет 96 ч. После прерывания инфузии введение возобновляют со скоростью 24 мкг/кг/ч.

В случае, когда препарат вводят в концентрации менее 200 мкг/мл с низкой скоростью (менее 5 мл/ч), скорость инфузии в первые 15 мин должна составлять около 5 мл/ч.

Прямые антикоагулянты для местного применения

Гепарин при местном применении оказывает антитромботическое действие и уменьшает воспалительные явления; входящий в состав местных средств **анестезин** (бензокаин) оказывает анестезирующее, **декспантенол** — противовоспалительное и дерматопротективное, **бета-эсцин** — противоотечное и венотонизирующее действие (стр. 311), **бензиловый эфир никотиновой кислоты** способствует лучшему проникновению гепарина в ткани.

Препараты прямых антикоагулянтов для местного применения представлены в таблице 41–4. Местные препараты, применяемые для лечения геморроя, см. стр. 472.

Показания

Поверхностный тромбоз флебит, флебит вследствие внутривенных манипуляций, тромбоз геморроидальных вен, язва конечностей, подкожная гематома.

Противопоказания

Язвенно-некротические процессы, геморрагический диатез, тромбоцитопения.

Еллон гель не назначают во время беременности, в период лактации, а также детям.

Побочные действия

Аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек). Передозировка прямых антикоагулянтов

Таблица 41–4. Прямые антикоагулянты для местного применения

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав |
|---|---|
| Гепариновая мазь (Ungventum Heparini) <i>Многие производители</i> | Мазь в тубе 10 и 25 г — в 1 г: Гепарин, 100 ЕД Анестезин, 40 мг Бензилникотинат, 0,8 мг |
| Гепароид (Heparoid) <i>Lechiva</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Гепариноид, 2 мг (100 ЕД) |
| Гепатромбин (Hepatrombin) <i>Hemofarm</i> | Мазь в тубе 40 г — в 1 г: Гепарин, 300 или 500 ЕД Аллатоин, 3 мг Декспантенол, 4 мг Гель в тубе 40 г — в 1 г: Гепарин 300 или 500 ЕД Аллатоин, 2,5 мг Декспантенол, 2,5 мг |
| Еллон гель (Yellon gel) <i>Slovakofarma</i> | Гель в тубе 50 г — в 1 г: Гепарин, 2500 ЕД Бета-эсцин, 5 мг |
| Лиотон 1000 (Lioton 1000) <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Гель в тубе 50 г — в 1 г: Гепарин, 1000 ЕД |
| Эмеран (Hemeran) <i>Novartis</i> | 1% эмульгель гепариноида в тубах 50 и 100 г |

проявляется кровоточивостью (антидотом является **протамин сульфат**).

Дозировка и применение

Наносят местно 1–3 раза в день (при геморрое смоченную мазью ткань вводят в задний проход).

Непрямые антикоагулянты

Непрямые антикоагулянты ингибируют синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) в печени, таким образом замедляя процесс свертывания. В отличие от прямых антикоагулянтов, эффект непрямых антикоагулянтов развивается не сразу. Он зависит от времени полураспада этих факторов свертывания: 50 ч для протромбина (фактор II), 6, 24 и 36 ч для факторов свертывания VII, IX и X соответственно. Полное антикоагулянтное действие развивается через 5–7 дней постоянного приема. Не влияя на уже образовавшийся тромб, непрямые антикоагулянты препятствуют прогрессированию тромбоза и развитию тромбоэмболических осложнений.

Из-за того, что непрямые антикоагулянты влияют на синтез не только факторов свертывания, но и протеинов С и S (которые играют большую роль в противосвертывающей системе крови), в начале лечения возможно развитие тромботических осложнений (проявляются обычно «кумариновым» некрозом мягких тканей). Поэтому при значительном риске тромбозов непрямые антикоагулянты назначают на фоне проведения гепаринотерапии.

Внимание! Непрямые антикоагулянты способны кумулировать.

Показания

- Профилактика и лечение тромбозов и тромбофлебитов (при развитии острого тромбофлебита до развития действия непрямых антикоагулянтов назначают нефракционированный или низкомолекулярный **гепарин**).
- Профилактика тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда, фибрилляции предсердий, искусственных сердечных клапанах, аневризме желудочка и других заболеваниях.

В настоящее время непрямые антикоагулянты для вторичной профилактики инфаркта миокарда не применяют.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез и гипокоагуляционное состояние (протромбиновый индекс менее 70), активное кровотечение, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, заболевания печени и почек, некупированная артериальная гипертензия, неопластический процесс, проведение регионарной анестезии.

Не применяют во время беременности, в период лактации и в раннем послеродовом периоде. Осторож-

но назначают женщинам детородного возраста (следует исключить беременность и применять надежную контрацепцию) и пожилым пациентам, а также при алкоголизме и недостаточном питании. Безопасность применения у детей не установлена.

Варфарин можно применять в период лактации, но в первые три дня приема следует воздержаться от кормления грудью.

Побочные действия

Геморрагические осложнения (от более к менее частым): гематурия, кровоточивость десен, петехии, посттравматические гематомы, мелена, меноррагия, гемартроз, кровоизлияние в мозг.

Другие: тошнота, рвота; диарея, алопеция; дерматит, некроз кожи («кумариновый»), лихорадка, боли в животе, приапизм (точная связь с приемом препаратов не установлена), подслизистые и внутрислизистые кровоизлияния в кишечнике с развитием паралитической кишечной непроходимости. Возможна также эмболизация холестериновыми массами.

Фениндион — угнетение кроветворения.

При резкой отмене препаратов возможно развитие гиперкоагуляции и тромбозов (кроме варфарина; в отличие от других непрямых антикоагулянтов, лечение **варфарином** можно прекращать сразу).

Контроль

Протромбиновое время (ПВ) или Международное нормализованное отношение (МНО, или INR) 1 раз в 3 дня в период подбора дозы; при постоянном приеме достаточен контроль через каждые 4–8 недель. Тесты восстанавливаются после отмены препаратов через 2–4 дня.

Целевые значения МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений при различных состояниях см. таблицу 41–5. Рекомендации по лечению передозировки непрямых антикоагулянтов см. таблицу 41–6.

Таблица 41–5. Целевые значения МНО¹ при различных состояниях

| Целевое МНО | Показания |
|---------------|--|
| 2,5 (2,0–3,0) | Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия, мерцательная аритмия, биологический искусственный клапан сердца, наследственная симптомная тромбофилия, кардиомиопатия, проведение кардиоверсии |
| 3,5 (3,0–4,0) | Венозная тромбоэмболия при МНО 2,0–3,0, механический искусственный клапан сердца, антифосфолипидный синдром |

¹МНО = (ПВ пациента/ПВ нормальной плазмы)^{ISI}, то есть представляет собой отношение протромбинового времени пациента и протромбинового времени нормальной плазмы, возведенное в степень (ISI — международный индекс чувствительности; указан в паспорте на препарат тромбопластина).

Таблица 41–6. Рекомендации по лечению передозировки непрямых антикоагулянтов (*British Committee for Standards in Haematology, 2000*)

| | |
|---|---|
| МНО 3,0–6,0 (при целевом МНО 2,5) | Снижают дозу варфарина или прекращают его прием |
| МНО 4,0–6,0 (при целевом МНО 3,5) | Возобновляют прием варфарина при МНО менее 5,0 |
| МНО 6,0–8,0 | Прекращают прием варфарина ¹ |
| Отсутствие признаков кровотечения или незначительное кровотечение | Возобновляют прием варфарина при МНО менее 5,0 |
| МНО более 8,0 | Прекращают прием варфарина |
| Отсутствие признаков кровотечения или незначительное кровотечение | Возобновляют прием варфарина при МНО менее 5,0 При наличии кровотечения или факторов риска его развития принимают внутрь 2,5–5 мг витамина К |
| Значительное кровотечение | Прекращают прием варфарина Свежезамороженная плазма внутривенно в дозе 15 мл/кг Витамин К в дозе 5 мг внутрь или внутривенно |

¹Для быстрого снижения МНО (в течение суток) можно принять внутрь 5 мг витамина К.

Взаимодействие с другими препаратами

Значительное число лекарственных средств вступает во взаимодействие с непрямими антикоагулянтами (см. таблицу 41–7).

■ Аценокумарол

Аценокумарол (Acenocumarol)

Polfa Таблетки 4 мг

Синкумар (Synccumar)

ICN Таблетки 2 мг

Таблица 41–7. Взаимодействие непрямых антикоагулянтов с другими препаратами

| Средства, которые могут усилить действие непрямых антикоагулянтов | Средства, которые могут ослабить действие непрямых антикоагулянтов |
|---|--|
| Акарбоза | Пенициллины (особенно характерно для тикариллина, применяемого внутривенно в большой дозе) |
| Амиодарон (обычно снижают дозу варфарина на 30–50 %; необходим контроль ПВ в течение первых 2–4 недель. Эффект сохраняется в течение нескольких недель и месяцев после отмены амиодарона) | Петлевые диуретики Пропрофенон Пропранолол Противогриппозная вакцина |
| Антигрибковые средства из группы азолов (контролируют ПВ и МНО при назначении или отмене азолов) | Салицилаты (прием даже небольшой дозы аспирина сопряжен с большим риском развития кровотечения, чем прием только варфарина и аспирина) |
| Витамин Е | Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (описано для флуоксетина; рекомендуют контролировать ПВ в течение приема и не менее 10 суток после окончания применения СИОЗС) |
| Глюкагон | Соли магния (описано для дикумарола за счет повышения всасывания магний-дидумароловых хелатов) |
| Гормоны щитовидной железы (дозу антикоагулянта снижают от 1/2 до 1/4) | Сульфаниламиды Тамоксифен |
| Даназол | Тетрациклины (за счет подавления витамин К-образующей микрофлоры) |
| Дисульфирам | Трициклические антидепрессанты (описано для амитриптилина) |
| Изониазид (описано для дозы 600 мг/сутки, не отмечено для дозы 300 мг/сутки) | Фелбамат |
| Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — описано для <i>ловастатина</i> и варфарина | Фенилбутазон ¹ (назначают другие НПВС) |
| Ифосфамид | Фторурацил |
| Клофибрат ¹ (описаны случаи смертельного кровотечения; избегают одновременного применения) | Фторхинолоны |
| Левамизол | Хинин и хинидин |
| Макролиды (может потребоваться значительное снижение дозы; описано для <i>эритромицина</i> и варфарина , <i>кларитромицина</i> и аценокумарола) | Хлорамфеникол |
| Метронидазол ¹ (избегают одновременного применения или используют короткий курс лечения метронидазолом) | Цефалоспорины |
| Морицизин | Цизаприд |
| Налидиксовая кислота | Циклофосфамид |
| НПВС | |
| Омепразол | |

¹Избегают одновременного применения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 8–16 мг 1 раз в день, в дальнейшем дозу подбирают индивидуально под контролем ПВ. Максимум действия отмечен через 24–48 ч. Обычная поддерживающая доза — 1–6 мг 1 раз в день.

■ Варфарин

Варфарекс (Warfarex)

Grindex Таблетки 1, 3 и 5 мг

Варфарин (Warfarin)

Nucomed Таблетки 2,5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 2,5–5 мг 1 раз в день в течение 2–4 суток, затем суточную дозу меняют в зависимости от ПВ или МНО (смотри таблицу 41–6 на стр. 334). В случае развития острого тромбоза к варфарину добавляют **гепарин** (в течение 3–5 суток, пока не проявится полный эффект варфарина). Пожилым и ослабленным пациентам назначают меньшие дозы.

■ Фениндион

Фенилин (Phenilin)

Многие производители Таблетки 30 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

В 1-й день назначают 120–180 мг на 3–4 приема, во 2-й день — 90–150 мг, в последующие дни суточная доза составляет 30–60 мг. Действие наступает через 8–10 ч после приема и достигает максимума через 24–30 ч. Поддерживающую дозу подбирают, ориентируясь на протромбиновый индекс (поддерживают уровень 40–60 %) и протромбиновое время (надежный антитромботический эффект достигается при увеличении ПВ в 2 раза — для вен, или в 3–4 раза — для артерий).

Глава 42

Антитромбоцитарные (антиагрегантные и дезагрегантные) средства

Антитромбоцитарные средства (анти- и дезагреганты) снижают способность тромбоцитов и других форменных элементов крови к агрегации, таким образом, уменьшают вероятность тромбообразования. В качестве антитромбоцитарных средств применяют некоторые нестероидные противовоспалительные средства (**аспирин**, **индобуфен**), **пентоксифиллин**, **дипиридамол**, **тиенопиридины** и **блокаторы гликопротеина IIb/IIIa-рецепторов**.

При эссенциальном тромбоцитозе для снижения числа тромбоцитов назначают **анагредид**.

■ Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Формы выпуска и применение аспирина в качестве нестероидного противовоспалительного средства — см. стр. 24.

Ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и тормозит синтез простагландинов и тромбоксана A_2 , которые ускоряют агрегацию тромбоцитов и вызывают вазоконстрикцию. В большой дозе аспирин тормозит синтез простаглицина, который оказывает вазодилатирующее и антиагрегационное действие.

Угнетение функции тромбоцитов наблюдается при приеме небольших доз ацетилсалициловой кислоты (30–50 мг/сутки). Антитромбоцитарное действие развивается через 15–30 мин после приема препарата внутрь и сохраняется на протяжении всего жизненного цикла тромбоцита (7–10 суток).

Показания

- Ишемическая болезнь сердца (в т. ч. острый период инфаркта миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия), вторичная профилактика инфаркта миокарда.
- Преходящее или стойкое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (для снижения риска повторной ишемии мозга и инсульта).
- Баллонная ангиопластика и стентирование (для снижения риска тромбоза шунта или стента).
- Профилактика тромбозомболических осложнений, например, при мерцательной аритмии, митральных пороках сердца и других ситуациях.
- Фетоплацентарная недостаточность.

Применение аспирина в качестве анальгетика, противовоспалительного и антипиретического средства — см. стр. 24.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез (гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиэктазии), гипокоагуляционный синдром, активное кровотечение, риск кровотечения при язвенной болезни, дефицит фермента глюкозо-6-дегидрогеназы.

Осторожно назначают при бронхиальной астме (возможность «аспириновой триады») и заболеваниях почек и печени.

Не следует использовать в I триместре беременности и у детей младше 14 лет; грудное вскармливание на время лечения целесообразно прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, диспепсия, изжога, чувство дискомфорта в эпигастрии, анорексия, гепатотоксичность, массивное желудочно-кишечное кровотечение. Прием натошак увеличивает риск развития эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ.

Со стороны крови: удлинение времени кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, снижение сывороточной концентрации железа, сокращение времени жизни эритроцитов.

Другие: приступ подагры, «аспириновая триада» (эозинофильный ринит, рецидивирующий полипоз носа и гиперпластический синусит), аллергические реакции.

Предупреждение

Аспирин отменяют за 1 неделю до хирургической операции во избежание кровотечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Аспирин усиливает действие других *НПВС*, *гепарина*, *непрямых антикоагулянтов*, *урикозурических средств* (пробенецида и других), *сахароснижающих препаратов* (производных сульфонилмочевины), ослабляет — *диуретиков*, *антигипертензивных средств*, а также усиливает побочные эффекты *метотрексата*.

Одновременный прием глюкокортикоидов повышает риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

Аспирин повышает концентрацию в крови дигоксина, барбитуратов и солей лития.

Антациды, содержащие соли алюминия или магния, ухудшают всасывание аспирина.

Дозировка и применение

Принимают обычно внутрь на полный желудок (после еды).

- При остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии начальная доза составляет 300–350 мг, затем принимают по 75–150 мг 1 раз в день. В настоящее время рекомендуют принимать аспирин одновременно с **клопидогрелем** (в начальной дозе 300 мг, лицам старше 75 лет — 75 мг, затем поддерживающая доза 75 мг 1 раз в день).
- При нарушении мозгового кровообращения назначают по 300–350 мг 1 раз в день в течение дли-

тельного периода времени с возможным увеличением дозы до 1000 мг/сутки.

- Для профилактики тромбоза шунта и стента назначают по 300–350 мг 3 раза в день (при необходимости первые дозы вводят через желудочный зонд) в течение длительного времени.

■ Индobufен

Ибустрин (Ibustrin)

Pharmacia & Upjohn

Таблетки 200 мг

Блокирует циклооксигеназу и тромбоксансинтазу, что приводит к уменьшению концентрации тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов и увеличению содержания простаглицлина, который подавляет способность тромбоцитов к адгезии и агрегации. Длительность действия составляет 12 ч.

Показания

Профилактика тромбообразования.

Противопоказания

См. *Ацетилсалициловая кислота*.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, диспепсия, изжога, чувство дискомфорта в эпигастрии, анорексия, гепатотоксичность, массивное желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны крови: удлинение времени кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, снижение сывороточной концентрации железа, сокращение времени жизни эритроцитов.

Другие: бронхоспазм, отеки, нарушение функции печени и почек, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *антикоагулянтов* и *тромболитиков*.

Антациды и *холестирамин* уменьшают всасывание индobufена.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после еды (прием натошак увеличивает риск развития эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ) по 200–400 мг/сутки в 2 приема. У пожилых дозу снижают вдвое.

■ Пентоксифиллин

Агапурин (Agapurin)

Slovakofarma

Драже 100 мг

Таблетки ретард 400 и 600 мг

2 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Арбифлекс (RBflex)

Torrent

Таблетки 100 и 400 мг



Вазонит (Vasonit)

Lannacher Таблетки ретард 600 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Пентилин (Pentilin)

KPKA Таблетки ретард 400 и 600 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 5 и 15 мл

Пентоксифиллин (Pentoxifyllin)

Многие производители Таблетки 100 мг
Таблетки ретард 400 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Пентомер (Pentomer)

Merckle Таблетки ретард 400 и 600 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 5 и 15 мл

Трентал (Trental)

Aventis Таблетки 100 мг
400 — драже ретард 400 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Флекситал (Flexital)

Sun Таблетки 100 и 400 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 5 и 15 мл

Хинотал (Chinotal)

Chinoïn Драже 400 мг

Производное ксантина, ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизирует содержание цАМФ и снижает концентрацию внутриклеточного кальция, кроме того, блокирует аденозиновые рецепторы. Тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует нарушенную микроциркуляцию. Кроме того, расширяет коронарные и легочные сосуды, улучшает оксигенацию крови.

Описана также способность пентоксифиллина нейтрализовать фактор некроза опухолей (ФНО- α) и некоторые другие цитокины; изучается его эффективность при сепсисе (вводят внутривенно в дозе 7 мг/кг/сутки) и в составе комбинированной терапии ВИЧ-инфекции (внутри 1200–1800 мг/сутки).

Показания

Облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность, деменция, вирусная нейроинфекция, диабетическая нейро- и ангиопатия, синдром Рейно, острый тромбоз центральной вены сетчатки и макулярная дегенерация, кохлеовестибулярные расстройства, сосудистая импотенция, тромбоз сосудистых шунтов и стентов.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим ксантинам: зуфиллину, кофеину), геморрагический диатез, активное кровотечение (в т. ч. недавно остановленное), кровоизлияние в мозг или сетчатку глаза.

Не назначают в остром периоде инфаркта миокарда и при выраженном атеросклерозе.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Безопасность использования у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: беспокойство, нарушение сознания, судороги, расстройство зрения, скотомы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, приступ стенокардии, аритмия, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: першение в горле, ларингит, гриппоподобные симптомы, заложенность носа.

Со стороны ЖКТ: ксеростомия, тошнота, атония кишечника, холестатический гепатит, повышение активности печеночных ферментов, анорексия.

Со стороны крови: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гипофибриногенемия.

Другие: аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Циметидин может усилить действие пентоксифиллина.

Пентоксифиллин может повысить концентрацию *теофиллина* в крови.

Избегают одновременного применения с *кеторолаком* из-за повышения риска развития кровотечений (это может относиться также к другим *НПВС*).

Дозировка и применение**Внутрь**

Назначают по 200 мг 3 раза в день (начальная доза может составлять по 400 мг 2–3 раза в день). Через 1–2 недели переходят на поддерживающую дозу по 100 мг 3 раза в день. Курс лечения составляет от 2–3 недель до 2–14 месяцев.

Таблетки ретард принимают 2 раза в день.

Парентерально

Вводят внутривенно струйно (в течение 10 мин) или капельно (в течение 60–90 мин) по 100 мг в 250–500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. При необходимости суточную дозу можно увеличить в 2–3 раза.

Можно вводить внутриаартериально в дозе 100 мг.

Дипиридамо́л**Апо-дипиридамо́л (Apo-dipyridamol)**

Apotex Таблетки 25, 50 и 75 мг

Дипиридамо́л (Dipyridamol)

Многие производители Таблетки 25, 50 и 75 мг

Курантил (Curanty)

Berlin Chemie/Menarini Драже и таблетки 25 и 75 мг

Персантин (Persantin)

Boehringer Драже 25 и 75 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов, тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект

простациклина. Действие обусловлено торможением фосфодиэстеразы и повышением концентрации цАМФ (обладающего антиагрегантным действием) в тромбоцитах. Кроме того, стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает синтез тромбосана А₂, тормозит обратный захват аденозина эритроцитами и повышает концентрацию аденозина в крови.

Снижает сопротивление резистивных сосудов, в первую очередь, коронарных. Быстрое внутривенное введение может уменьшить кровоток в коронарных артериях дистальнее места стеноза.

Кроме того, повышает плацентарный кровоток, предупреждает развитие дистрофических изменений в плаценте и устраняет гипоксию плода. Нашел применение также в качестве иммуномодулятора (является индуктором выработки эндогенного интерферона).

Показания

- Профилактика тромбообразования и тромбоэмболических осложнений после операции протезирования клапанов сердца, наложения сосудистых шунтов и стентов (в составе комбинированной терапии).
- Периферические сосудистые поражения: заболевания сосудов нижних конечностей при наличии факторов риска, дисциркуляторная энцефалопатия, любые нарушения микроциркуляции (в составе комбинированной терапии).
- Фетоплацентарная недостаточность при привычном невынашивании беременности и во время осложненной беременности.
- Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ (в качестве иммуномодулятора).
- Острый и хронический гломерулонефрит, нефротический синдром (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, выраженный атеросклероз коронарных артерий, декомпенсация сердечной недостаточности, склонность к гипотензии, тяжелое поражение печени, геморрагический диатез, значительное нарушение внутрижелудочковой проводимости, некупированная артериальная гипертензия.

Не применяют во II–III триместрах беременности и у детей младше 12 лет. Осторожно назначают в период лактации.

Побочные действия

Обычно слабо выражены и преходящи: тошнота, дискомфорт в эпигастрии, головная боль, головокружение, покраснение лица, синдром «коронарного обкрадывания» при ИБС, тромбоцитопения и тромбоцитопатия, кровотечение, артериальная гипотензия, тахи- или брадикардия, слабость, сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами

Ацетилсалициловая кислота и *непрямые антикоагулянты* усиливают эффект, производные *ксан-*

тина — ослабляют (особенно коронаролитический; при синдроме «коронарного обкрадывания» применяют **зуфиллин**).

Гепарин повышает риск развития геморрагических осложнений.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При облитерирующем поражении сосудов назначают за 1 ч до еды по 75–100 мг 3–4 раза в день. Курс лечения составляет 2–3 месяца.
- Для профилактики тромбообразования и тромбоэмболических осложнений назначают по 50–100 мг 4 раза в день в течение 7 суток (в комбинации с **аспирином** или **непрямыми антикоагулянтами**).

Внимание! Аспирин и непрямые антикоагулянты не следует назначать одновременно.

- При фетоплацентарной недостаточности назначают по 25 мг 3 раза в день в течение не менее 1 недели во время I триместра беременности (при привычном невынашивании начинают лечение с момента выявления беременности).
- Для профилактики ОРВИ в период эпидемии назначают по 50 мг 1 раз в неделю в течение 3–4 недель; для профилактики рецидива частых вирусных инфекций — по 50 мг 2 раза в день с интервалом 1 раз в неделю в течение 8–10 недель.
- При гломерулонефрите назначают в дозе 225–400 мг/сутки.

Тиенопиридины

Препараты этой группы необратимо снижают способность тромбоцитов к агрегации; длительность действия ограничена периодом жизни тромбоцитов (5–7 суток). Тиенопиридины назначают обычно при переносимости или противопоказаниях к применению **аспирина**. При остром коронарном синдроме возможно добавление тиенопиридинов к аспирину.

Клопидогрель оказывает более быстрое действие и имеет более безопасный профиль побочных эффектов, чем **тиклопидин**.

■ Клопидогрель

| | |
|---|----------------|
| Зилт (Zyllt) <i>KRKA</i> | Таблетки 75 мг |
| Клопилет (Clopilet) <i>Sun</i> | Таблетки 75 мг |
| Лопирел (Lopirel) <i>Actavis</i> | Таблетки 75 мг |
| Плавикс (Plavix) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки 75 мг |

Селективно и необратимо угнетает связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, блокирует актива-

цию гликопротеинового комплекса *GP IIb/IIIa*, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без их повреждения) и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Не влияет на активность фосфодиэстеразы.

Показания

Профилактика ишемических нарушений при ИБС, ишемическом инсульте, тромбозе периферических артерий.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активное кровотечение, тяжелое поражение печени, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ.

Не применяют во время беременности и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Диспептические расстройства, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, нейтропения, кожные высыпания, зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

НПВС и *аспирин* повышают риск развития геморрагических осложнений при одновременном применении с клопидогрелем.

Безопасность совместного применения с *варфарином* не установлена.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 75 мг 1 раз в день. Клинический эффект развивается через 2 ч и достигает максимума через 4–7 суток постоянного приема.

При инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии в дополнение к аспирину в первый день принимают нагрузочную дозу 300 мг (если планируется коронарная ангиопластика — 600 мг), затем по 75 мг 1 раз в день в течение 6 суток. У пациентов старше 75 лет схему с нагрузочной дозой не используют.

■ Тиклопидин

| | |
|--|-----------------|
| Тагрэн (Tagren) <i>KRKA</i> | Таблетки 250 мг |
| Тиклид (Ticlid) <i>Sanofi-Synthelabo</i> | Таблетки 250 мг |
| Тикло (Ticlo) <i>Schwarz</i> | Таблетки 250 мг |

Производное пиридина, подавляет агрегацию тромбоцитов, в том числе стимулированную АДФ, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином, серотонином и тромбином. Кроме того, способен усилить дезагрегацию уже сформированного тромбоцитарного тромба. Не влияет на активность фосфодиэстеразы и циклооксигеназы.

Внимание! Применение тиклопидина сопряжено с риском развития опасных для жизни осложнений: нейтропении и агранулоцитоза.

Показания

- Острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, преходящее нарушение мозгового кровообращения (для профилактики реинфаркта и реинсульта).
- Состояние после ангиопластики, сосудистого шунтирования и протезирования клапанов сердца.
- Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, серповидно-клеточная анемия, микроангиопатия при сахарном диабете, хронический гломерулонефрит (уменьшает выраженность протеинурии и гематурии, улучшает клиренс креатинина).

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга, геморрагический диатез, активное кровотечение, геморрагический инсульт (в т. ч. в анамнезе), эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, тяжелое нарушение функции печени, анемия.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Частые: диарея, диспептические расстройства (для их уменьшения принимают препарат во время еды), сыпь.

Редко: угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, нейтропения у 2,4 % пациентов, агранулоцитоз, панцитопения, апластическая анемия), тромбоцитопеническая пурпура. Предвестниками тромбоцитопенической пурпуры являются лихорадка, слабость, афазия, судороги, желтуха, гематурия, петехии и бледность кожных покровов.

Другие: головокружение, головная боль, шум в ушах, астения, увеличение содержания холестерина и триглицеридов в крови, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы (в первые 4 месяца лечения), холестатическая желтуха, зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

В высоких концентрациях тиклопидин ингибирует цитохром P450 и, таким образом, снижает метаболизм фенитоина и повышает концентрацию *фенитоина* в крови (медленно в течение 1 месяца). Отмечено также снижение концентрации *циклоспорина* при одновременном приеме тиклопидина.

Тиклопидин нарушает выведение *теофиллина* (описано развитие интоксикации теофиллином при одновременном применении).

Антациды могут снизить всасывание тиклопидина.

На фоне приема *гепарина* и *непрямых антикоагулянтов* увеличивается риск кровотечений. *Анти-*

коагулянты и фибринолитики следует отменить до назначения тиклопидина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 250 мг 2 раза в день после еды. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 750 мг/сутки. После операций на сосудах курс лечения составляет 3–6 недель. В первые 2 недели лечения требуется тщательный контроль за состоянием пациента. При почечной недостаточности дозу снижают.

Антиагрегационный эффект развивается через 24–48 ч после начала лечения, достигает максимума через 3–6 дней и сохраняется еще 72 ч после отмены препарата.

Схема с нагрузочной дозой (при инфаркте миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардии) позволяет получить антиагрегационный эффект уже в первые сутки. По этой схеме в дополнение к **аспирину** (если несмотря на его прием отмечено ухудшение течения ИБС) или при его непереносимости назначают в первые 2 дня по 1000 мг/сутки на 2 приема, затем принимают по 500 мг/сутки на 2 приема в течение 3 дней.

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa-рецепторов

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применяют, в основном, для профилактики тромботических осложнений после чрескожной реваскуляризации коронарных сосудов и при остром коронарном синдроме (обычно в комбинации с **аспирин**ом и нефракционированным или низкомолекулярным **гепарином**). Их место в лечении больных острым коронарным синдромом и пациентов, подвергнутых чрескожному вмешательству на коронарных сосудах, см. таблицу 42–1 на стр. 428.

Высокая цена препаратов препятствует широкому использованию блокаторов **GP IIb/IIIa** рецепторов.

Монафрам (Monafram)

| | |
|--------|--|
| Фрамон | P-р для инъекций ампула или флакон 5 мг/1 мл |
|--------|--|

Фрагменты мышинных моноклональных антител против рецептора фибриногена тромбоцитов **GP IIb/IIIa**. Препятствует взаимодействию **GP IIb/IIIa** с фибриногеном и другими лигандами и, таким образом, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Оказывает более продолжительное действие, чем абциксимаб, поэтому вводится однократно.

Показания

Предупреждение тромботических осложнений у больных ИБС после коронарной ангиопластики.

Противопоказания

Состояния, характеризующиеся повышенным риском геморрагических осложнений: активное внутреннее кровотечение, в том числе недавнее (сроком до 6 недель), нарушения мозгового кровообращения в последние 2 года жизни, большие хирургические операции или травмы в последние 2 месяца, геморрагический диатез, тромбоцитопения (< 100 000/мкл), внутричерепные новообразования, артериовенозная фистула или аневризма сосудов; васкулит, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление > 180 мм рт. ст. или диастолическое > 110 мм рт. ст), гипертоническая или диабетическая ретинопатия, пункция некомпонируемых сосудов, подозрение на расслоение аневризмы аорты.

Побочные действия

Кровотечение, тромбоцитопения (редко может потребоваться трансфузия тромбоцитарной массы), аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока).

Контроль

Содержание тромбоцитов перед введением препарата и затем через 2–3 и через 24 ч после введения, состояние свертывающей системы.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят болюсно в дозе 0,25 мг/кг в разведении 10–20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 3–5 мин за 10–30 мин до проведения ангиопластики. Устройство доступа удаляют из бедренной артерии не позже, чем через 6 ч после процедуры при активированном времени свертывания (АВС) менее 175 с и прижимают участок доступа на 30 мин.

При необходимости повторного применения необходимо провести тест на наличие в плазме/сыворотке крови антител против Монафрама.

Взаимодействие с другими препаратами

Гепарин вводят перед началом коронарной ангиопластики в виде болюса в дозе 60 ЕД/кг (не более 5000 ЕД), поддерживая АВС в диапазоне 200–300 с. АВС измеряют каждые 30 мин и при АВС < 200 с вводят болюсно гепарин в дозе 20 ЕД/кг до достижения АВС > 200 с. После проведения ангиопластики введение гепарина прекращается.

Монафрам обычно применяют на фоне назначения стандартной дозы **аспирина** (75–325 мг/сутки).

Целесообразно назначать тиенопиридины (**клопидогрель**) таким образом, чтобы их действие проявилось через 2–3 дня после введения Монафрама.

Целесообразность и безопасность применения **тромболитиков** и **непрямых антикоагулянтов** в сочетании с Монафрамом не установлена.

Таблица 42–1. Рекомендации по проведению антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом и пациентов, подвергнутых чрескожному вмешательству на коронарных сосудах (по R. Lange, D. Hillis, 2004)

| Лекарственное средство | Группа пациентов | Нагрузочная доза | Суточная поддерживающая доза | Начало поддерживающей терапии | Длительность лечения |
|---|--|--|--|--|---|
| Пациенты с острым коронарным синдромом | | | | | |
| Аспирин | Все пациенты | 162–325 мг внутри | 162–325 мг внутри | Сразу | Пожизненно |
| Клопидогрель | Все пациенты, кроме наличия показаний к АКШ ¹ | 300 мг внутри | 75 мг внутри | Сразу (или после ангиографии, исключившей необходимость АКШ ¹) | 9–12 месяцев |
| Блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa | | | | | |
| Абциксимаб | — | — | — | — | — |
| Эптифибатид | Пациенты высокого риска ² | 180 мкг/кг внутривенно (максимум 22,6 мг) | 2 мкг/кг/мин внутривенно | 4–24 ч перед ЧТКА ³ | 48–72 ч или еще 18–24 ч после ЧТКА ³ |
| Тирофибан | Пациенты высокого риска ² | 0,4 мкг/кг/мин внутривенно в течение 30 мин | 0,1 мкг/кг/мин внутривенно | 4–24 ч до ЧТКА ³ | 48 ч или еще 12–18 ч после ЧТКА ³ |
| Пациенты, подвергнутые чрескожному вмешательству на коронарных сосудах | | | | | |
| Аспирин | Все пациенты | 162–325 мг внутри | 162–325 мг внутри | Не менее чем за 30 мин до ЧТКА ³ | Пожизненно |
| Клопидогрель | Все пациенты, кроме тех, кому показано АКШ ¹ | 300–600 мг внутри | 75 мг внутри | Не менее чем за 4 ч до ЧТКА ³ | 9–12 месяцев |
| Блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa | | | | | |
| Абциксимаб | Пациенты высокого риска ⁴ | 250 мкг/кг внутривенно | 125 мкг/кг/мин (максимум 10 мг/мин) | Немедленно после ЧТКА ³ | 12 ч после ЧТКА ³ |
| Эптифибатид | Пациенты высокого риска ⁴ | 180 мкг/кг внутривенно (максимум 22,6 мг) дважды с интервалом 10 мин | 2 мкг/кг/мин внутривенно | Немедленно после ЧТКА ³ | Еще 18–24 ч после ЧТКА ³ |
| Тирофибан | — | — | — | — | — |

¹АКШ — аортокоронарное шунтирование.

²У пациентов высокого риска имеются повышение уровня тропонина, ишемические изменения сегмента ST или сохраняющаяся ишемия.

³ЧТКА — чрескожная транслюминальная (чреспросветная) коронарная ангиопластика.

⁴Пациенты высокого риска — это пациенты с острым коронарным синдромом, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, стенозом коронарного шунта, хронической окклюзией коронарной артерии или признаками интракоронарного тромбоза, выявленными на коронарографии.

■ Абциксимаб

РеоПро (ReoPro)

Lilly

Р-р для инъекций 10 мг/флакон
5 мл и 40 мг/флакон 20 мл

Фрагмент химерных (мышинных/человеческих) моноклональных антител к рецепторам тромбоцитов. Вызывает конформационные изменения рецептора и препятствует фиксации фибриногена, фактора

Виллебранда и других адгезивных молекул к активированному гликопротеиновому комплексу GP IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, нарушая конечный этап агрегации тромбоцитов.

Концентрация препарата в крови сохраняется только во время инфузии, период полувыведения менее 10 мин, длительность второй фазы полувыведения (обусловленной связыванием с рецепторами) — около 30 мин, однако на минимальном уровне действие сохраняется еще в течение 10 суток.

Агрегация тромбоцитов восстанавливается через 48 ч, длительность кровотечения — через 24 ч.

Показания

Предупреждение тромботических осложнений после чрескожной реваскуляризации коронарных сосудов, при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда без подъема интервала *ST* (обычно в дополнение к **аспирину** и **гепарину**). Оказывает незначительный эффект у пациентов без проведения ангиопластики.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активное кровотечение, кровотечение из ЖКТ или мочевыводящих путей в анамнезе давностью менее 6 недель, нарушение мозгового кровообращения давностью менее 2 лет или со значительным неврологическим дефицитом, геморрагический диатез, прием непрямых антикоагулянтов в предшествующие 7 дней, тромбоцитопения менее 100 000/мм³, обширная хирургическая операция или тяжелая травма давностью менее 6 недель, внутречерепное новообразование, некупированная артериальная гипертензия (АД более 180/110 мм рт. ст.), ретинопатия, васкулиты, выраженное нарушение функции печени и почек.

Во время беременности применяют в случае крайней необходимости. Безопасность применения в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Геморрагические: кровотечение в месте прокола артерии, внутренние кровотечения (в ЖКТ, мочеполовые пути, забрюшинное, внутречерепное).

Со стороны системы крови: лейкоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, петехии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, АВ блокада, артериальная гипотензия, отек легких.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор.

Со стороны ЦНС: спутанность сознания, слабость, кома, ишемия мозга, расстройство сна.

Другие: миопатия, миалгия, дисфория, зуд, выпот в плевральной полости, пневмония, расстройство зрения, периферические отеки, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

При развитии кровотечения инфузию препарата прекращают, может потребоваться трансфузия **тромбоцитарной массы** (см. стр. 182).

Контроль

Исходно: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, гемоглобин, гематокрит, уровень тромбоцитов, концентрация креатинина. Гемоглобин и гематокрит определяют повторно через 12 и 24 ч после начала лечения, тромбоциты — через 2–4 и 24 ч после начала лечения.

Предупреждение / Взаимодействие с другими препаратами

- **Тромболитики** усиливают действие абциксимаба и повышают риск развития геморрагических осложнений. При сохранении признаков коронарного тромбоза рекомендуют использовать коронарную ангиопластику; при невозможности ее проведения возможно назначение тромболитиков интракоронарно (избегают их внутривенного или внутриаортального введения).
- Не следует применять препарат после ангиопластики, если до операции вводили раствор *декстрана*.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

|| **Внимание!** Абциксимаб применяют по строгим показаниям в условиях стационара.

Вводят 250 мкг/кг струйно в течение 1 мин за 10–60 мин до коронарной ангиопластики, затем продолжают инфузию в течение 12 ч со скоростью 125 мкг/кг/мин.

При нестабильной стенокардии начинают введение абциксимаба, как указано выше, за 24 ч до предполагаемой ангиопластики и продолжают ее еще в течение 24 ч после вмешательства.

■ Тирофибан

Агратат (Aggrastat)

Merck

Р-р для инфузии 0,25 мг/мл:
флакон 50 мл

Непептидный обратимый антагонист гликопротеиновых *GP IIb/IIIa* рецепторов, которые участвуют в агрегации тромбоцитов. *In vitro* демонстрирует способность подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. Эффект развивается через 5 мин и прекращается через несколько часов после прекращения инфузии.

Показания

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, обычно не позднее 12 ч после последнего приступа болей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активное кровотечение, геморрагический диатез и связанная с ним кровоточивость давностью менее 30 суток, геморрагический инсульт в анамнезе, тромбоцитопения в анамнезе, хирургическое вмешательство или перенесенная травма давностью менее 30 суток, некупированная артериальная гипертензия (АД более 180/110 мм рт. ст.), острый перикардит, одновременное применение других препаратов этой группы.

Осторожно применяют при количестве тромбоцитов менее $150\,000/\text{мм}^3$ и геморрагической ретинопатии.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Геморрагические осложнения, тромбоцитопения, тошнота, головная боль, лихорадка.

Контроль

Исходно: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, гемоглобин, гематокрит, уровень тромбоцитов, концентрация креатинина. Содержание тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита контролируют через 2–6 ч после начала инфузии и, по меньшей мере, еще 1 сутки после отмены препарата.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Начальная скорость введения составляет $0,4\text{ мкг/кг/мин}$ в течение 30 мин, затем продолжают инфузию со скоростью $0,1\text{ мкг/кг/мин}$ в течение не менее 48 ч (продолжают введение в течение еще 12–24 ч после проведения вмешательства на коронарных сосудах). Максимальная длительность лечения — 108 ч. У пациентов с почечной недостаточностью и пожилых (старше 65 лет) дозу снижают.

■ Эпителифатид

Интегрилин (Integrilin)

Schering-Plough 0,2 % р-р для инъекций: ампула 10 мл
0,075 % р-р для инфузии:
флакон 100 мл

Синтетический циклический гептапептид. Предупреждает связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми *GP IIb/IIIa* рецепторами тромбоцитов, таким образом, препятствуя их агрегации. Действие наступает сразу после введения. Через 4 ч после прекращения инфузии функциональная активность тромбоцитов составляет более 50 % от исходного уровня.

Не оказывает значительного влияния на протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время.

Показания

Предупреждение тромботических осложнений после чрескожной реваскуляризации коронарных сосудов; нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, обычно не позднее 24 ч после последнего приступа болей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагический диатез, некупированная артериальная гипертензия (АД более $200/110\text{ мм рт. ст.}$), обширные хирургические

вмешательства давностью менее 6 недель, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 30 суток, геморрагический инсульт в анамнезе, одновременное применение другого препарата этой группы, почечная недостаточность с использованием гемодиализа.

Не рекомендуют назначать эпителифатид пациентам, которым показано проведение тромболизиса.

Осторожно используют при нарушении функции печени.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание при использовании эпителифатида следует прекратить. Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Геморрагические: макрогематурия, кровавая рвота, *реже* — массивное кровотечение, в т. ч. угрожающее жизни (желудочно-кишечное, легочное).

В редких случаях возможна тромбоцитопения.

Контроль

Исходно: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, гемоглобин, гематокрит, уровень тромбоцитов, концентрация креатинина. Гемоглобин и гематокрит определяют повторно через 12 и 24 ч после начала лечения, тромбоциты — через 2–4 и 24 ч после начала лечения.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При остром коронарном синдроме вводят болюсно 180 мкг/кг , затем налаживают непрерывную инфузию со скоростью 2 мкг/кг/мин (при почечной недостаточности — 1 мкг/кг/мин) в течение 72 ч (или до выписки из стационара, если она происходит раньше). При проведении больному чрескожной транслюминальной коронаропластики по неотложным показаниям инфузию продолжают еще в течение 18–24 ч после вмешательства (максимальная общая продолжительность терапии — 96 ч). При массе тела более 121 кг болюсная доза препарата не должна превышать 22,6 мг, а скорость последующей инфузии — 15 мг/ч ($7,5\text{ мг/ч}$ при нарушении функции почек).

При чрескожной транслюминальной коронаропластике перед началом манипуляции вводят болюсно 180 мкг/кг , затем налаживают непрерывную инфузию со скоростью 2 мкг/кг/мин (при почечной недостаточности — 1 мкг/кг/мин), через 10 мин повторяют струйное введение в дозе 180 мкг/кг . Инфузию продолжают в течение 18–24 ч (или до момента выписки больного из стационара, если она происходит раньше; но не менее 12 ч).

Анагрелид

Агрилин (Agylin)

Roberts

Капсулы 0,5 и 1 мг

Ксагрид (Xagrid)

Shire Анагрелид

Капсулы 0,5 мг

Производное хиназолина, вызывает снижение активности цАМФ-фосфодиэстеразы и уменьшение агрегации тромбоцитов, вызванной цАМФ и коллагеном. Определенное значение имеет нарушение пролиферации и дифференциации мегакариоцитов. В терапевтических дозах не влияет на содержание лейкоцитов и свертывающую систему крови, незначительно влияет на содержание эритроцитов. Подавляет агрегацию тромбоцитов в большей дозе, чем та, которая вызывает снижение содержания тромбоцитов.

Показания

Эссенциальный тромбоцитоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют у пациентов с заболеваниями сердца (особенно при вызванной вазодилататорами тахикардии, сердечной недостаточности), поражении печени и почек.

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям, не рекомендуют назначать препарат женщинам с возможностью забеременеть. Безопасность применения у детей младше 16 лет не установлена.

Побочные действия

Опасные для жизни: тромбоцитопения (необходима отмена препарата; уровень тромбоцитов повышается через 4 дня после отмены анагрелида), нефротоксичность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия, кардиомегалия, АВ блокада III степени, фибрилляция предсердий, преходящее нарушение мозгового кровообращения, перикардит, инфильтрация легких, легочная гипертензия, панкреатит, изъязвление ЖКТ, судороги.

Частые: головная боль, диарея, отеки, сердцебиение, боли в животе.

Реже 5 %: лихорадка, гриппоподобные симптомы, боли в шее, фотосенсибилизация, геморрагические осложнения, постуральная гипотензия, мигрень, депрессия, сонливость, нервозность, нарушение памяти, артериальная гипертензия, зуд, алопеция, дизурия и гематурия, запор, желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, афтозный стоматит, тошнота, рвота, анемия, ринит, синусит, пневмония, бронхит, нарушение зрения, повышение активности в крови печеночных ферментов, дегидратация.

Контроль

Общий анализ крови (тромбоциты, гемоглобин, гематокрит), печеночные функциональные пробы, мочевина, креатинин.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 0,5 мг 2 раза в день. При необходимости дозу увеличивают на 0,5 мг/сутки с интервалом в 1 неделю. При получении эффекта (снижение тромбоцитов менее 600 000/мм³) дозу уменьшают до минимально эффективной. Высшая разовая доза составляет 2,5 мг, суточная — 10 мг.

Глава 43

Прокоагулянты

В качестве антигеморрагических и гемостатических средств применяют препараты **витамина К**, **ингибиторы фибринолиза**, антидот гепарина **протамин сульфат** и активатор образования тромбопластина **этамзилат**, а также **антипротеиназные средства** (см. стр. 349), **соли кальция** (стр. 191) и **свежезамороженную плазму** (стр. 182).

Применяют также гемостатические средства для местного применения.

Витамин К

Витамин К участвует в синтезе некоторых факторов свертывания: протромбина (фактора II), проконвертина (фактора VII), а также факторов IX и X.

Является антагонистом не прямых антикоагулянтов.

■ Менадион (викасол)

Викасол (Vikasol)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 15 мг 1% р-р для инъекций: ампулы 1 и 2 мл |
|-----------------------------|--|

Синтетический гомолог витамина К, стимулирует витамин-К-редуктазу, которая активирует витамин К и обеспечивает его участие в синтезе витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). В отличие от природного витамина, является водорастворимым.

Показания

- Кровоточивость и кровотечение на фоне гипопротромбинемии.
- Обтурационная желтуха, гепатит.
- Паренхиматозное и капиллярное кровотечение при травмах и хирургических операциях, при лучевой и язвенной болезни, геморроидальное, носовое и маточное кровотечения.
- Передозировка **непрямых антикоагулянтов**.
- Геморрагический диатез у новорожденного.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкоагуляция, тромбоз эмболия, гемолитическая болезнь новорожденного.

Побочные действия

Гемолитическая анемия, гипербилирубинемия, особенно у недоношенных, гемолиз (у новорожденных с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно по 10–15 мг 1 раз в день в течение 3–4 суток, через 4 дня цикл лечения повторяют. Максимальная суточная доза составляет

30 мг. Перед хирургическим вмешательством назначают за 2–3 дня до операции.

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 15–30 мг/сутки, детям — по 2–15 мг/сутки. У новорожденных доза не должна превышать 4 мг.

Ингибиторы фибринолиза

Препараты этой группы блокируют активацию плазминогена и превращение его в плазмин. Оказывают системный гемостатический эффект за счет угнетения фибринолитической активности крови.

В качестве ингибиторов фибринолиза применяют также антипротеиназные средства (см. стр. 349).

Показания

- Местные кровотечения: гиперменорея и меноррагия, гематурия; состояние после тонзилэктомии, экстракции зубов, аденомэктомии и других вмешательств; сильное носовое кровотечение.
- Местное кровотечение у больных гемофилией, болезнью Верльгофа, синдромом Виллебранда, а также при передозировке **непрямых антикоагулянтов**.
- Системные фибринолитические кровотечения: при применении **тромболитиков**, раке предстательной железы, лейкемии, при операциях на органах грудной и брюшной полости, в акушерской и гинекологической практике.
- Афтозный стоматит, наследственный ангионевротический отек, экзема, аллергический дерматит, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь — **транексамовая кислота**.

Аминокапроновую кислоту можно применять местно.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкоагуляция, тромбофилия (тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия, инфаркт миокарда), нарушение функции почек, ДВС-синдром, кровотечение из верхних мочевыводящих путей неустановленного генеза.

Транексамовая кислота — нарушение цветового зрения.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Диспептические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея), боли в грудной клетке, артериальная гипотензия при быстром внутривенном введении, тахикардия, головокружение, слабость, сонливость, аллергические реакции.

При лечении гематурии возможно образование сгустков в мочевыводящих путях и развитие почечной колики.

Аминокапроновая кислота — рабдомиолиз, миоглобинурия, острая почечная недостаточность, субэндокардиальное кровоизлияние.

Транексамовая кислота — нарушение цветового зрения.

Взаимодействие с другими препаратами

Эффект ингибиторов фибринолиза снижают *антикоагулянты* и *антитромбоцитарные средства*.

■ Аминокапроновая кислота

Аминокапроновая кислота (Acidum Aminocaproicum)

Многие производители 5 % р-р для инъекций: флакон
Порошок для приема внутрь

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При активном кровотечении вводят внутривенно 4–5 г в разведении 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 1 ч. Поддерживающая доза составляет 1 г/ч; инфузию продолжают до полной остановки кровотечения, но не более 8 ч.

Внутрь ▶

Принимают 5 г, затем 1 г/ч до полной остановки кровотечения, но не более 8 ч.

Капрофер (Caprofer)

Liqvor Р-р для наружного применения:
флакон 10 мл

Содержит хлорид трехвалентного железа и аминокапроновую кислоту, при местном применении оказывает гемостатическое действие (в течение 5–10 с) и препятствует вторичному инфицированию раны.

Противопоказания не описаны.

Дозировка и применение

Местно ▶

Смачивают раствором марлевый тампон и вводят его в зубную лунку или наносят на другую раневую поверхность. После остановки кровотечения тампон удаляют.

Для полоскания ротовой полости разводят 1–2 мл раствора в 100 мл воды и применяют 2–3 раза в день.

Для эндоскопической остановки кровотечения орошают его источник 5–10 мл препарата. При обработке большой площади поражения препарат целесообразно развести аминокапроновой кислотой в соотношении 1:5. Препарат разводят также при необходимости орошения слизистой желудка через зонд; в этом случае через 20 с содержимое желудка аспирируют.

При ожогах и кандидозе кожи смазывают или накладывают смоченные раствором салфетки на пораженную поверхность 1–2 раза в день до отторжения струпа или исчезновения клинических проявлений кандидоза.

■ Аминометилбензойная кислота

Амбен (Ambenum)

Фармзацита НПЦ 1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Памба (Pamba)

Вук Таблетки 250 мг
1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Производное аминокaproновой кислоты, ингибитор фибринолиза. Конкурентно подавляет активность различных киназ, активирующих превращение плазминогена в плазмин.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 250 мг 3–4 раза в день.

Парентерально ▶

При остром генерализованном фибринолитическом кровотечении вводят внутривенно 50–100 мг или внутримышечно 100 мг. Дальнейшая доза зависит от клинической ситуации и показателей коагулограммы. При необходимости возможно внутривенное капельное введение препарата 100 мг в разведении (в течение 1 ч). Повторно вводят не ранее, чем через 4 ч.

Для прерывания фибринолитической терапии вводят внутривенно 50 мг.

При коагулопатии потребления дополнительно к лечению гепарином вводят внутривенно 50–100 мг препарата.

■ Транексамовая кислота

Транексам (Tranexam)

Многие производители Таблетки 250 мг
5 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Циклокапрон (Cyclocapron)

Pfizer Таблетки 500 мг
10 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в более высокой концентрации связывает плазмин. Кроме того, тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в развитии воспалительных и аллергических реакций.

Антифибринолитическая концентрация сохраняется в тканях в течение 17 ч, в плазме крови — до 7–8 ч.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 250–500 мг 3–4 раза в день.

При экстракции зубов у больных гемофилией назначают по 25 мг/кг 3–4 раза в день, начиная прием за день до предстоящей операции.

При наследственном ангионевротическом отеке доза составляет по 1–1,5 г 2–3 раза в день.

Парентерально ▶

Перед внутривенным введением разводят препарат в стандартных инфузионных растворах, декстране или растворе аминокaproновой кислоты. Вводят внутривенно медленно по 0,5–1 г 3 раза в день.

При экстракции зубов у больных гемофилией до операции одновременно с началом заместительной терапии вводят 10 мг/кг внутривенно, после операции назначают внутрь по 25 мг/кг 3–4 раза в день в течение 2–8 суток.

Протамина сульфат

Протамина сульфат (Protamini sulfas)

Многие производители 1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Нейтрализует действие гепарина и низкомолекулярных гепаринов (антитромботическая активность низкомолекулярных гепаринов в полной мере не нейтрализуется). Применяют ТОЛЬКО при передозировке **гепарина**. Эффект развивается через 5 мин после внутривенного введения и длится в течение 2 ч. Обладает собственным антикоагуляционным потенциалом, поэтому передозировка протамина может усилить кровотечение.

1 мг протамина сульфата нейтрализует около 1 мг гепарина (130 ЕД), 100 МЕ далтепарина, 1 мг эноксапарина.

0,6 мл протамина сульфата нейтрализует 0,1 мл (950 МЕ) надропарина.

Показания

Передозировка гепарина, нейтрализация гепарина в экстракорпоральном контуре.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

Побочные действия

Брадикардия, артериальная гипо- или гипертензия, прилив жара, возбуждение, некардиогенный отек легких, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

При передозировке протамина может потребоваться трансфузия эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, применение адреномиметиков (адреналина, допамина, добутамина).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно в течение 10 мин не более 50 мг. После нейтрализации гепарина протамином необходимо обеспечить наблюдение за пациентом.

Несовместим в одном флаконе с *пенициллинами* и *цефалоспоринами*.

Активаторы образования тромбопластина

■ Этамзилат

Дицинон (Dicinon)

Лек Таблетки 250 мг
12,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Этамзилат (Etamsylatum)

Многие производители Таблетки 250 мг
12,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга, в умеренной степени ускоряет образование тканевого тромбопластина, таким образом, действует, в основном, на тромбоцитарное звено гемостаза, не влияя на свертываемость. Кроме того, обладает антигиалуронидазной активностью и уменьшает проницаемость и хрупкость капилляров.

Показания

Паренхиматозные и капиллярные кровотечения, вторичные кровотечения по фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии, профилактика интра- и послеоперационных кровотечений, диабетическая ангиопатия, носовые кровотечения при артериальной гипертензии, геморрагический синдром на фоне приема аспирин и антикоагулянтов непрямого действия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тромбозы и эмболии, кровотечения на фоне применения антикоагулянтов. Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Изжога, чувство тяжести в эпигастрии, гиперемия лица, парестезии в нижних конечностях, снижение систолического АД, головокружение, слабость.

Взаимодействие с другими препаратами

Введение этамзилата за 1 ч до трансфузии *реопוליглукина* блокирует его антиагрегационное действие.

Уменьшает выраженность геморрагического синдрома, вызванного применением *аспирин* и *непрямых антикоагулянтов*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 250–500 мг 3–4 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно по 125–250 мг/сутки, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 375 мг.

Детям назначают по 10–15 мг/кг/сутки на 3 приема (введения).

Гемостатические средства для местного применения

Местно для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений применяют тромбин и разнообразные губки и клеящиеся пленки, которые, кроме гемостатического действия, способствуют регенерации ран. Местно применяют также **аминокапроновую кислоту** (стр. 346).

■ Тромбин

Естественный компонент свертывающей системы крови, получаемый из плазмы доноров. Выпускают в ампулах или флаконах по 10 мл, содержащих не менее 125 ЕА (единиц активности). Хранят при температуре от плюс 2°С до минус 10°С.

Показания

Применяют местно для остановки кровотечения из мелких капилляров и паренхиматозных органов.

Противопоказания

Внимание! Тромбин нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Не применяют при кровотечении из крупных сосудов.

Дозировка и применение

Порошок тромбина разводят стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида, полученным раствором пропитывают марлевый тампон или гемостатическую губку, которыми тампонируют кровоточащую рану.

■ Губка гемостатическая коллагеновая

Гемостатическую губку изготавливают из коллагеновой массы; некоторые губки содержат фурацилин и борную кислоту. Она способствует заживлению ран, оказывает антисептическое действие.

Показания

Применяют местно для остановки кровотечения из мелких капилляров и паренхиматозных органов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к фурацилину и другим нитрофуранам (при их наличии в губке).

Не применяют при кровотечении из крупных сосудов.

Дозировка и применение

Гемостатической губкой тампонируют кровоточащую рану. Оставленная в ране, губка постепенно рассасывается.

Действие усиливается, если губку пропитать *тромбином*.

Тахокомб (Tachocomb)

Nucomed

Абсорбирующая коллагеновая пленка

Пластины размером:

- ✓ 2,5 × 3 × 0,5 см,
- ✓ 4,8 × 4,8 × 0,5 см,
- ✓ 9,5 × 4,8 × 0,5 см,

покрытые слоем компонентов фибринового клея, содержат конский коллаген, человеческий фибриноген (4,3–6,7 мг), человеческий тромбин (1,5–2,5 МЕ).

Показания

Применяют местно для остановки кровотечения. Имеется опыт остановки капиллярного кровотечения при нейрохирургических, кардиохирургических и малоинвазивных операциях, при операциях на поджелудочной железе, селезенке и почке.

Дозировка и применение

Пленку накладывают на кровоточащую поверхность маркированной стороной к ране и прижимают в течение 3–5 мин. Если поверхность раны сухая, пленку предварительно смачивают 0,9 % раствором натрия хлорида.

Тиссукол кит (Tissucol Kit)

Baxter

Двухкомпонентный клей

Содержит концентрат клейкого белка, апротинин (3000 КИЕ — калликреин-ингибирующих единиц) и лиофилизированный человеческий тромбин 4 или тромбин 500 в комплекте с раствором кальция хлорида (40 ммоль/л).

1 мл готового раствора тиссукола содержит 75–115 мг коагулирующих белков (в том числе 70–110 мг фибриногена, 2–9 мг плазменного фибронектина), 10–50 ЕД фактора XIII свертывания и 40–120 мкг плазминогена.

1 мл готового раствора тромбина содержит 4 или 500 МЕ тромбина.

Двухкомпонентный клей готовят путем смешивания лиофилизированного тиссукола с апротинином и раствора тромбина с хлоридом кальция.

Дозировка и применение

Наносят тонким слоем тиссукол-тромбиновый раствор или его компоненты. Можно использовать специальный распылитель «дуплоджет».

1 мл раствора тиссукола и 1 мл раствора тромбина достаточно для заклеивания не менее 10 см² поверхности; при распылении этого же количества раствора хватит на 25–100 см². Склеенные части необходимо фиксировать в течение 3–5 мин.

Глава 44

Антипротеиназные средства

Расстройство белкового метаболизма с нарушением протеиназно-ингибиторного баланса вследствие появления в крови активированных протеолитических ферментов или активации эндогенной системы протеолиза, калликреин-кининовой системы и фибринолиза играет большую роль при многих патологических состояниях, в т. ч. при шоке, сепсисе, панкреатите и перитоните.

При гиперфибринолитических кровотечениях и шоке применяют препараты **апротинина**. Однако при многих состояниях, обусловленных нелимитированным протеолизом (например, при остром панкреатите и перитоните) они недостаточно эффективны. Для лечения ферментной интоксикации при остром деструктивном панкреатите и распространенном перитоните применяют биоспецифический гемосорбент **овосорб** на основе белка утиных яиц овомукоида, ковалентно фиксированного в полиакриламидном геле. Он избирательно связывает сериновые протеиназы (в т. ч. трипсин, химотрипсин, плазмин и лейкоцитарную эластазу) и в значительной степени снижает выраженность эндогенной интоксикации. В настоящее время имеется аналог овосорба, приспособленный для внутривенного применения — **овомин**.

■ Апротинин

Препараты полипептидной природы животного происхождения — натуральные ингибиторы протеолитических ферментов, в т. ч. активирующих фибринолиз (плазмин). Оказывают действие при коагулопатических кровотечениях; кроме того, повышают устойчивость тромбоцитов к повреждающим факторам, в т. ч. при проведении кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения. Блокада калликреин-кининовой системы обуславливает эффективность для профилактики и лечения различных форм шока. Применяют также при остром панкреатите (в т. ч. деструктивном) и перитоните, однако по этим показаниям эффективность препаратов апротинина сомнительна.

Активность выражается в КИЕ (калликреин-ингибирующих единицах), АТЕ (антитрипсиновых единицах) или ЕД (единицах действия).

Показания

- Гиперфибринолитические кровотечения (после травм, родов, операций, проведения фибринолитической терапии).

- Профилактика интраоперационного кровотечения и уменьшение потребности в гемотрансфузии в кардиохирургии с применением АИК — **трасилол, гордокс**.
- Профилактика и лечение различных форм шока.
- Острый панкреатит, распространенный перитонит.
- Профилактика панкреатита после хирургического вмешательства на поджелудочной железе.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Производитель *Гордокса* не рекомендует применять его при ДВС-синдроме.

Грудное вскармливание следует прекратить. Не применяют в I триместре беременности.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, тахикардия, бронхоспазм, тошнота, рвота, галлюцинации, спутанность сознания, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (частота развития шока составляет менее 0,5 % случаев), тромбофлебит в месте инъекции.

Предупреждение

Учитывая высокий риск развития аллергических реакций, несущих угрозу жизни, рекомендуют вводить тест-дозу 1 мл (при этом риск развития анафилактических реакций сохраняется).

Взаимодействие с другими препаратами

Апротинин снижает активность *фибринолитических препаратов*.

Несовместим с *глюкокортикоидами, аминокислотными растворами и жировыми эмульсиями* (из-за взаимного усиления сенсibilизации).

Дозировка и применение

Гордокс (Gordox)

Gedeon Richter

Р-р для инъекций

100 000 КИЕ/ампула 10 мл

Внутривенно ▶

Обычная лечебная начальная доза составляет 50 000 КИЕ (максимальная скорость — 5 мл/мин), затем вводят капельно со скоростью 50 000 КИЕ/ч.

При фибринолитическом кровотечении вводят капельно в дозе 100 000–200 000 КИЕ, при необходимости — до 500 000 КИЕ (в зависимости от интенсивности кровотечения).

При нарушениях гемостаза у детей доза составляет 20 000 КИЕ/кг/сут.

Возможно местное применение марли, пропитанной 100 000 КИЕ, прикладываемой к месту кровотечения.

При остром панкреатите назначают 500 000–1 000 000 КИЕ с последующим уменьшением дозы до 50 000–300 000 КИЕ в течение 2–6 суток.

При обострении хронического панкреатита вводят однократно из расчета 25 000 КИЕ в течение 3–6 дней; суточная доза — 25 000–50 000 КИЕ.

Для профилактики послеоперационного панкреатита начальная доза составляет 200 000 КИЕ, затем в течение 2 сут после операции — по 100 000 КИЕ каждые 6 ч.

В кардиохирургии (при экстракорпоральном кровообращении) добавляют 2 000 000 КИЕ в раствор, заполняющий оксигенатор (в ходе 2-часовой операции больной получает 5 000 000 КИЕ).

Ингитрил (Ingitrilum)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: ампула 15 ЕД

Внутривенно ▶

При гиперфибринолитическом кровотечении начальная суточная доза составляет 300 ЕД до остановки кровотечения.

При остром панкреатите вводят 100 ЕД в 10–20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, затем 200 ЕД в первые сутки, далее по 300 ЕД/сутки в течение 2–6 дней. По улучшении состояния дозу снижают до 100–150 ЕД/сутки.

В послеоперационном периоде начальная доза составляет 100–200 ЕД, затем вводят капельно по 200 ЕД/сутки в течение 3 дней.

Апротекс (Aprotex)

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций: флакон 10 000 АТЕ и 100 000 АТЕ

Контрикал (Contrykal)

Pliva Порошок лиоф. для инъекций: флакон 10 000 АТЕ

Внутривенно ▶

При остром панкреатите вводят медленно струйно или капельно (максимальная скорость 5 мл/мин) в дозе 200 000–300 000 АТЕ (150 376–225 564 КИЕ), затем 200 000–300 000 АТЕ (150 376–225 564 КИЕ) в течение 24 ч. При панкреатогенном выпоте, содержащим ферменты, дополнительно вводят внутривенно.

С целью профилактики послеоперационного панкреатита вводят в дозе 200 000 АТЕ (150 376 КИЕ)/сут.

Для профилактики жировой эмболии начальная доза составляет 200 000 АТЕ (150 376 КИЕ), затем вводят ежедневно по 200 000 АТЕ (150 376 КИЕ).

Для лечения шоковых состояний начальная доза составляет 200 000–300 000 АТЕ (150 376–225 564 КИЕ), затем по 140 000 АТЕ (105 263 КИЕ) каждые 4 ч.

При кровотечениях начальная доза составляет 300 000 АТЕ (225 564 КИЕ), последующие — 140 000 АТЕ (105 263 КИЕ) каждые 4 ч.

Детям вводят в дозе 14 000 АТЕ/кг/сут.

Трасилол (Trasylol)

Bayer Р-р для инфузии
500 000 КИЕ / флакон 50 мл

Внутривенно ▶

В кардиохирургии вводят в начальной дозе 1–2 млн КИЕ медленно в течение 20–30 минут и до стернотомии. Следующие 1–2 млн КИЕ добавляют в раствор, заполняющий аппарат ИК (добавлять следует к первичному объему в период рециркуляции для обеспечения достаточного разведения и предотвращения контакта с гепарином).

После окончания болюсного введения налаживают медленное введение со скоростью 250–500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции.

Общая доза апротинина не должна превышать 7 млн КИЕ.

Не рекомендуют назначать пациентам младше 18 лет.

■ Овомукоид

Овомин (Ovomim)

Белмедпрепараты Р-р для инъекций
60 000 АТЕ/ампула 5 мл
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 60 000 АТЕ

Гликопротеид утиных яиц, избирательно угнетает активность в крови протеолитических ферментов, не влияя на активность ингибиторов протеиназ.

Показания

Патологические состояния, сопровождающиеся системным протеолизом и ферментной интоксикацией (острый панкреатит, перитонит, сепсис, ожоговая болезнь, синдром длительного сдавления, синдром «включения» после реплантации крупных сегментов конечности); профилактика послеоперационного панкреатита.

Внутрибрюшинно: острые деструктивные заболелания брюшной полости.

Внутрисуставно: синовиты (ревматоидный артрит, остеоартрит).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при склонности к аллергическим реакциям.

Побочные действия

Артериальная гипертензия, тахикардия, головкружение, чувство жара, бронхоспазм, тошнота, рвота, кожная сыпь, зуд.

Внимание! При применении овомукоида возможно развитие анафилактического шока (частота не описана). Целесообразно иметь под рукой средства для интенсивной терапии.

Дозировка и применение

Внутривенно, внутриаортально ▶

Вводят овомукоид в разведении 200–400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида капельно со скоростью 20–40 капель в минуту в дозе 1500–1800 АТЕ/кг (обычно 120 000 АТЕ), затем назначают струйно по 750–800 АТЕ/кг (по 60 000 АТЕ) через каждые 6 ч. В последующие сутки дозу снижают вдвое. Производитель не рекомендует превышать длительность лечения 6 суток.

При обострении хронических процессов, для профилактики панкреатита и купирования ферментной токсемии после курса химиотерапии назначают по 750–800 АТЕ/кг/сутки в течение 5–6 дней.

Внутрибрюшинно ▶

Доза составляет 500 АТЕ/кг (обычно комбинируют с внутривенным или внутриаортальным введением).

Внутрисуставно ▶

Вводят в крупные суставы (плечевой, коленный) по 12 000–24 000 АТЕ с интервалом 2–3 дня; всего 2–3 инъекции. Целесообразна комбинация с глюкокортикоидами длительного действия (**бетаметазоном**, **триамцинолоном**; см. стр. 570–571).

Глава 45

Средства для лечения гемофилии

Гемофилия — геморрагический диатез, обусловленный наследственным нарушением процесса свертывания крови и сопровождающийся тяжелыми изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата.

Гемофилией страдают лица мужского пола. Различают гемофилию А (классическую), обусловленную дефицитом фактора VIII свертывания крови, и гемофилию В (болезнь Кристмаса), связанную с отсутствием в крови большого фактора IX. Оба заболевания наследуются по рецессивному типу (сцеплены с X-хромосомой) и имеют схожую клиническую картину. Гемофилия С (болезнь Розенталя), связанная с дефицитом фактора XI, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и может встречаться также у женщин.

Основным методом лечения гемофилии является заместительная терапия, при этом тактика лечения и подбор доз зависит от интенсивности кровотечения, уровня дефицита фактора свертывания в крови пациента и его содержания в трансфузионной среде. Основной целью терапии является повышение содержания дефицитного фактора свертывания в крови больного до эффективного уровня. При легкой и средней степени тяжести гемофилии А и болезни Виллебранда внутривенно вводят **десмопрессин** (см. стр. 573), который активизирует фактор VIII и способствует повышению уровня активатора плазминогена в крови.

Внимание! Применение всех препаратов для заместительной терапии гемофилии, приготовленных из пула человеческой плазмы, несет риск передачи кровяных инфекций (ВИЧ, гепатита В, С и D, парвовируса и других). Совершенствование методов инактивации вирусов снижает риск передачи инфекций, однако не дает 100 % гарантии безопасности. Полную безопасность могут гарантировать рекомбинантные препараты, однако высокая стоимость делает их малодоступными большому числу больных гемофилией.

У 4–20 % больных гемофилией в ответ на специфическую антигемофильную терапию в крови появляются антитела к фактору VIII или IX, которые подавляют прокоагулянтную активность изогенных факторов. При этом повторные введения антигемофильных препаратов вызывают нарастание титра ингибитора, вследствие чего заместительная терапия, поначалу дававшая эффект, становится неэффективной. Лечение «ингибиторной» гемофилии включает плазмаферез, введение по окончании плазмафереза нейтрализующей дозы факторов VIII или IX свертывания и кортикостероидную и антифибринолитическую терапию. Препараты «фактор IX комплекс», которые содержат

факторы II, VII и X свертывания, могут позволить «обойти» действие ингибиторов.

Появился новый препарат, который может быть эффективен у пациентов с «ингибиторной» гемофилией — **эптаког альфа**.

■ Криопреципитат

Концентрат фактора VIII свертывания, содержит также фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. Криопреципитат получают из донорской свежезамороженной плазмы. 1 доза составляет 15–20 мл и содержит около 100 ЕД фактора VIII.

Замороженный криопреципитат хранят при температуре минус 25°C в течение 6–12 месяцев, лиофилизированный препарат — в обычном холодильнике в течение 2 лет.

Показания

Гипофибриногенемия, гемофилия А, дефицит фактора XIII свертывания.

Дозировка и применение

Внимание! Трансфузию криопреципитата проводят с учетом совместимости по системе АВ0.

Замороженный криопреципитат оттаивают в «водяной бане» при температуре + 37°C, лиофилизированный препарат растворяют 50 мл бидистиллированной воды или 0,9 % раствора натрия хлорида непосредственно перед применением. Вводят внутривенно струйно или быстро капельно (со скоростью 60 капель/мин).

Расчет начальной дозы криопреципитата производят по формуле:

$$\text{Необходимая доза (МЕ)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{заданный уровень фактора VIII (\%)}}{1,3}$$

При небольших кровотечениях, гемартрозах, экстракции зуба содержание фактора VIII в крови должно быть не ниже 10 %, что обеспечивается введением криопреципитата в дозе 15–20 ЕД/кг/сут.

При внутримышечных гематомах, желудочно-кишечном и почечном кровотечении, переломах, травмах, тяжелых гемартрозах, экстракции нескольких зубов уровень фактора VIII в крови должен быть не ниже 30 %, что обеспечивается введением криопреципитата в дозе 35–40 ЕД/кг/сут.

При больших хирургических вмешательствах уровень фактора VIII в крови обычно должен быть не ниже 50 %, что обеспечивается введением криопреципитата в дозе 60–100 ЕД/кг/сут.

Вслед за введением полной дозы повторяют введение препарата в той же или половинной дозе через 8–12 ч (под контролем содержания VIII фактора свертывания). Профилактическое введение повторяют через каждые 3–6 суток.

■ Антигемофильный фактор (фактор VIII)

Агемфил А (Agemfil А)

Гематологический научный центр РАМН Порошок лиоф. для инъекций флакон 250 МЕ

Биоклат (Bioclote)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций 250, 500 и 1000 МЕ

Геликсат ФС (Helixate FS)

CSL Behring Порошок лиоф. для инъекций 250, 500, 1000 и 2000 МЕ

Гемоктин СДТ (Haemostin SDH)

Biotest Порошок лиоф. для инъекций флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Гемофил М (Hemofil М)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций: флакон 220–450, 451–849, 850–1239 и 1240–1700 МЕ

Иммунат (Immunate)

Baxter, Immuno Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 500, 1000 МЕ

Когенэйт ФС (Kogenate FS)

Bayer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Козйт-ДВИ (Koate-DVI)

Bayer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 200–300, 400–600 и 800–1300 МЕ

Монарк-М (Monarc-M)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций флакон 220–450, 451–949, 850–1240 и 1240–1700 МЕ

Октанат (Octanate)

Octapharma Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Рекомбинат (Recombinate)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Эмоклот ДИ (Emoclot DI)

Kedrion Порошок лиоф. для инъекций 250 и 500 МЕ

Очищенный концентрат фактора VIII свертывания, полученный от нескольких доноров (при этом препараты, как правило, подвергаются вирусной инаktivации, например, *Козйт-ДВИ* — Дважды Вирус Инаktivированный, *Эмоклот ДИ* — Дважды Инаktivированный); некоторые препараты приготовлены методом моноклональных антител (*Гемофил М*) или с помощью рекомбинантной технологии (*Биоклат*, *Геликсат*, *Когенэйт*, *Рекомбинат*). Введение антигемофильного фактора позволяет на время компенсировать дефицит фактора VIII у пациентов с классической гемофилией.

Некоторые препараты эффективны также при болезни Виллебранда.

Срок хранения составляет 2 года при температуре плюс 2–8°C (нельзя замораживать).

Показания

Профилактика и лечение кровотечений при гемофилии А (классической гемофилии) и при приобретенном дефиците фактора VIII свертывания.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают по жизненным показаниям. Возможно применение у детей, в том числе новорожденных.

Побочные действия

Головная боль, сонливость, усталость, летаргия, острая гемолитическая анемия, приливы, диарея, сухость во рту, тахикардия, артериальная гипотензия, одышка, аллергические и иммунопатологические реакции (боль в пояснице, тошнота, крапивница, гипертермия, анафилактический шок), образование антител к фактору VIII.

Дозировка и применение

Внутривенно вводят медленно капельно со скоростью 2–3 мл/мин, предварительно растворив содержимое флакона водой для инъекций. Введение антигемофильного фактора в дозе 1 МЕ/кг повышает концентрацию фактора приблизительно на 0,5–2,5 %, расчет необходимой дозы производят по формуле:

$$\text{необходимая доза (МЕ)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{желаемый уровень фактора VIII (\%)}}{2}$$

Для остановки кровотечения назначают обычно по 8–15 ЕД/кг через каждые 8–24 ч в течение нескольких дней; перед большим хирургическим вмешательством у больных гемофилией А вводят 26–50 ЕД/кг. Для профилактики назначают по 12–25 ЕД/кг через каждые 2–3 дня.

При суставных, мышечных и мягкотканых кровотечениях необходимо повысить содержание фактора VIII в крови до 10–20 % (длительность лечения составляет не менее 2–3 суток), при экстракции зуба и небольших операциях — до 30 % (длительность лечения — 5 суток), при желудочно-кишечных кровотечениях — до 30–50 % (10–14 суток), при обширных хирургических вмешательствах и при внутричерепном кровоизлиянии содержание антигемофильного фактора должно быть не ниже 60 % (2–3 недели).

■ Фактор свертывания VIII + фактор Виллебранда

Вилате (Vilate)

Octapharma

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 450 МЕ + 400 МЕ и
900 МЕ + 800 МЕ

Комбинированное средство для лечения тяжелой формы болезни Виллебранда (псевдогемофилии).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Назначают пациентам старше 6 лет, дозу подбирают в зависимости от массы тела и концентрации фактора Виллебранда в крови. Обычная доза 20–50

МЕ/кг повышает концентрацию факторов свертывания VIII и Виллебранда на 30–100 %. При необходимости дозу повышают до 50–80 МЕ/кг.

■ Фактор IX

Агемфил В (Agemfil B)

*Гематологический
научный центр РАМН*

Порошок лиоф. для инъекций
флакон 250 МЕ

Аимафикс ДИ (Aimafix DI)

Kedrion

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 200, 500 и 800 МЕ

Бенефикс (Benefix)

Wyeth-Lederle

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Иммунин (Immunine)

Baxter, Immuno

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 200, 600 и 1200 МЕ

Октанайн (Octayne)

Octapharma

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250, 500 и 1000 МЕ

Очищенная фракция стерилизованной человеческой плазмы, обогащенная фактором IX свертывания (при этом препараты, как правило, подвергаются вирусной инаktivации, например, *Аимафикс ДИ* — **Дважды Инаktivированный**). Превращается в активный фактор IXa и в комбинации с фактором VIII переводит фактор X в Xa, обуславливает перевод протромбина в тромбин и способствует образованию фибринового сгустка.

Препарат *Бенефикс* изготовлен по рекомбинантной технологии.

Период полувыведения составляет в среднем 24 ч.

Срок хранения составляет 2 года при температуре плюс 2–8°C (нельзя замораживать).

Показания

Профилактика и лечение кровотечений при гемофилии В, при гемофилии А (в сочетании с **антигемофильным фактором**) и при приобретенном дефиците фактора IX свертывания.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый тромбоз, острый инфаркт миокарда, ДВС-синдром.

Во время беременности назначают по жизненным показаниям. Эффективен и безопасен при введении детям.

Побочные действия

Снижение иммунитета, тромбоэмболические осложнения, аллергические и иммунопатологические реакции (боль в пояснице, тошнота, крапивница, гипертермия, анафилактический шок). Возможно образование антител к фактору IX свертывания.

Введение больших доз сопряжено с риском развития острого инфаркта миокарда, ДВС-синдрома, венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии.

Быстрое внутривенное введение может вызвать головную боль, прилив крови к лицу, колебание АД и ча-

стоты сердечных сокращений, лихорадку, крапивницу, покалывание, тошноту и рвоту. Прекращение инфузии приводит к быстрому стиханию симптомов.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с другими гемостатическими препаратами из-за возможности контактной активации или инактивации.

Дозировка и применение

Внутривенно вводят медленно капельно со скоростью 2 мл/мин, предварительно растворив содержимое флакона водой для инъекций.

Введение фактора IX в дозе 1 МЕ/кг повышает концентрацию IX фактора приблизительно на 0,5–1 %, последующее введение той же дозы — на 1–1,5 %. Расчет необходимой дозы производят по формуле:

$$\text{необходимая доза (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое увеличение фактора IX (\%)} \times 1,2$$

Для длительной профилактики кровотечений при тяжелой гемофилии В назначают обычно по 18–30 МЕ/кг 1 раз в неделю или по 9–15 МЕ/кг 2 раза в неделю. Дозы 10–25 МЕ/кг применяют с интервалом не менее 3–4 суток. Не рекомендуют превышать суточную дозу 100 МЕ/кг.

При экстракции зуба и небольших операциях необходимо поддерживать уровень содержания фактора IX не ниже 30 % от нормы в течение не менее 1 суток, при желудочно-кишечных кровотечениях — 30–50 % в течение 3–4 суток или до полного заживления раны, при обширных хирургических вмешательствах и при внутричерепном кровоизлиянии — 50–75 % в течение не менее 7 суток.

■ Протромбиновый комплекс

Фейба ТИМ 4 Иммуно (Feiba TIM 4 Immuno)

Baxter

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 и 1000 МЕ

Комбинация факторов свертывания II, VII, IX и X, обеспечивает гемостаз у пациентов с дефицитом этих факторов.

Показания

Профилактика и лечение кровотечений при врожденном или приобретенном дефиците факторов свертывания II, VII, IX и X (в том числе вследствие терапии непрямими антикоагулянтами).

Противопоказания

Гиперчувствительность, ДВС-синдром, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, острый тромбоз и/или эмболия при низких титрах ингибиторов факторов свертывания крови.

Осторожно применяют при ИБС, инфаркте миокарда в анамнезе, заболеваниях печени и в послеоперационном периоде.

Побочные действия

Тошнота, рвота, головная боль, парестезии, чувство жара, аллергические реакции (лихорадка, крапивница), *редко* — тромботические осложнения.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно медленно, раствор готовят непосредственно перед использованием.

Обычная доза составляет 50–100 МЕ/кг, максимальная разовая доза — 100 МЕ/кг, суточная — 200 МЕ/кг.

■ Эптаког-альфа (активированный)

НовоСэвен (NovoSeven)

NovoNordisk

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1,2 мг (60 КЕД), 2,4 мг
(120 КЕД) и 4,8 мг (240 КЕД)

Рекомбинантный VII фактор свертывания (активированный). Взаимодействуя с тканевым фактором (TF), инициирует свертывание крови в месте повреждения независимо от наличия факторов VIII и IX свертывания крови. Эффективен при «ингибиторной» гемофилии; дозировка не зависит от содержания ингибитора фактора VIII.

1 КЕД (единица международного стандарта FVIIa 89/688) эквивалентна 1000 МЕ.

Показания

Кровотечение (лечение и профилактика перед хирургическим вмешательством) у больных наследственной или приобретенной гемофилией с ингибиторами к факторам свертывания VIII или IX.

Накоплен опыт эффективного и безопасного применения при кровотечениях при травмах, хирургических операциях, послеродовых кровотечениях.

Противопоказания

Гиперчувствительность к белку мышей, хомяков или коров.

Побочные действия

Редко — жар, головная боль, рвота, изменение АД, зуд, покраснение кожи, в отдельных случаях — снижение числа тромбоцитов и уровня фибриногена, тромботические осложнения (в т. ч. инфаркт миокарда).

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного применения концентрата протромбинового комплекса.

Дозировка и применение

Вводят внутривенно болюсно в течение 2–5 мин, начальная доза обычно составляет 4,5 КЕД (90 мкг)/кг, дальнейшую дозу и интервалы между введениями подбирают индивидуально (доза обычно составляет 3–6 КЕД/кг, или 60–120 мкг/кг, лечение может продолжаться до 2–3 недель).

Глава 46

Гемопоэтины

К гемопоэтинам относят вещества, которые стимулируют рост и дифференцировку клеток крови. Выделяют эритроцитарные, лейкоцитарные и тромбоцитарные гемопоэтины.

Эритроцитарные гемопоэтины

К эритроцитарным гемопоэтинам относятся железо, витамин В₁₂, фолиевая кислота, а также эритропоэтины. Новый препарат, применяемый с целью стимуляции гемопоэза — **церулоплазмин**.

Препараты железа

Железо — компонент гемоглобина, миоглобина и различных ферментов. Общее содержание железа в организме составляет около 50 мг/кг у мужчин и 35 мг/кг у женщин. $\frac{2}{3}$ железа участвует в переносе кислорода эритроцитами.

Суточная потребность в железе составляет 12–20 мг/кг у мужчин и 8–15 мг/кг у женщин. Однако в ЖКТ всасывается не более 10 % железа. Пища препятствует всасыванию препаратов железа, хотя и улучшает их переносимость.

Для приема внутрь используют различные соли железа; сульфат железа содержит около 20 % элементарного железа, сульфат железа обезвоженный — около 30 %, глюконат железа — 12 %, фумарат — 33 %.

Препараты железа для приема внутрь представлены в таблице 46–1. Для улучшения клинического эффекта и всасывания ионов железа некоторые препараты содержат **фолиевую кислоту**, **цианокобаламин** (витамин В₁₂) и **аскорбиновую кислоту** (витамин С). Применение аскорбиновой кислоты позволяет использовать меньшую дозу железа и уменьшить выраженность побочных действий.

При невозможности обеспечить поступление железа через ЖКТ назначают препараты железа парентерально. Препараты железа для парентерального введения представлены в таблице 46–2 на стр. 357.

Показания

- Дефицит железа (железодефицитная анемия).
- Повышенная потребность в железе (например, при лечении эритропоэтинами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Анемия, не связанная с дефицитом железа (гемолитическая, мегалобластная).
- Нарушение эритропоэза и гипоплазия костного мозга.
- Избыток железа в организме (гемохроматоз, гемохроматоз).

- Нарушение утилизации железа (сидероахрестическая анемия, талассемия, свинцовая интоксикация, поздняя порфирия кожи).

Не следует применять препараты железа у пациентов с нормальным балансом железа.

Препараты железа для парентерального введения — поражение печени (в т. ч. цирроз печени и активный гепатит), острая фаза заболевания почек.

Мальтофер — синдром Ослера, хронический полиартрит, гиперпаратиреоз; не применяют у детей младше 4 месяцев.

Спейсферрон, феррум лек — коронарная недостаточность.

Не рекомендуют вводить препараты железа парентерально в I триместре беременности; во II и III триместрах их вводят по строгим показаниям.

Побочные действия

При приеме внутрь (часто): анорексия, тошнота, рвота, запор или диарея (в этом случае необходимо уменьшить дозу или принимать препарат вместе с пищей), почернение стула.

При парентеральном применении: артериальная гипотензия, боли в суставах, головная боль, головокружение, лимфаденопатия, диспепсия, анафилактическая реакция, боль и реакция в месте инъекции, тромбоз, флебит. Применение декстрана железа сопряжено с повышенным риском развития тяжелых аллергических реакций.

Из-за того, что организм человека не способен экскретировать избыток железа, возможно хроническое перенасыщение железом (например, при гемохроматозе, гемолитической анемии и талассемии) с развитием гемохроматоза. При хроническом перенасыщении железом назначают **дефероксамин** парентерально (см. стр. 937) или **деферипрон** (Феррипрокс) внутрь по 25 мг/кг (взрослым обычно 250 мг) 3 раза в день (не рекомендуют назначать детям младше 6 лет).

Токсичность

Передозировка проявляется болями в животе, рвотой, кровавой диареей, головокружением, расстройством сознания, артериальной гипотензией, судорогами; возможно развитие комы и смерть. Иногда возникает временное улучшение состояния, после которого возможно повторное развитие сердечно-сосудистого коллапса и смерти (в течение 24 ч).

Для лечения передозировки препаратами железа применяют **дефероксамин** (см. стр. 937).

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты железа для приема внутрь несовместимы с **тетрациклинами** (нарушают их всасывание) и **антацидами** (антациды нарушают всасывание железа).

Витамин С (аскорбиновая кислота) в дозе более 200 мг повышает всасывание железа из ЖКТ на 30 %.

Таблица 46–1. Препараты железа для приема внутрь

| Препарат, производитель | Форма выпуска | Компоненты | Элементарное железо, мг |
|--|--|--|--|
| Актиферрин (Aktiferrin) <i>Merckle</i> | Капсулы Сироп: флакон 10 мл Р-р внутрь | Сульфат железа (II), капсулы: 113,85 мг Сироп: 171 мг/5 мл Р-р внутрь: 47,2 мг/мл | Капсулы — 34,5 мг Сироп — 34,5 мг/5 мл Р-р внутрь — 9,48 мг/мл |
| Актиферрин композитум (Aktiferrin compositum) <i>Merckle</i> | Капсулы | Сульфат железа (II), 113,85 мг Фолиевая кислота, 500 мкг Витамин В ₁₂ , 300 мкг | 34,5 |
| Гемофер (Haemofer) <i>Polfa</i> | Р-р внутрь 10 и 30 мл | Хлорид железа (II), 157 мг/мл (30 капель) | 45 мг/мл |
| Гемофер пролонгатум (Haemofer prolongatum) <i>Glaxo</i> | Драже | Сульфат железа (II), 325 мг | 105 |
| Гино-тардиферон (Gyno-tardyferon) <i>Pierre Fabre</i> | Таблетки ретард | Сульфат железа (II), 256,3 мг Мукопротеоза, 80 мг Фолиевая кислота, 350 мкг Аскорбиновая кислота, 30 мг | 80 |
| Мальтофер (Maltofer) <i>Vifor</i> | Р-р внутрь: флакон 30 мл Сироп: флакон 150 мл Таблетки жевательные | Гидроксид-полимальтозный комплекс железа (III) | Р-р внутрь — 50 мг/мл Сироп — 10 мг/мл Таблетки — 100 мг |
| Мальтофер фол (Maltofer fol) <i>Vifor</i> | Таблетки жевательные | Гидроксид-полимальтозный комплекс железа (III) Фолиевая кислота, 350 мкг | 100 |
| Сорбифер дурулес (Sorbifer durules) <i>Egis</i> | Драже | Сульфат железа (II), 320 мг Аскорбиновая кислота, 60 мг | 100 |
| Тардиферон (Tardyferon) <i>Pierre Fabre</i> | Таблетки ретард | Сульфат железа (II), 256,3 мг Мукопротеоза, 80 мг Аскорбиновая кислота, 30 мг | 80 |
| Тотема (Tot:hema) <i>Innotech</i> | Р-р внутрь: ампула 10 мл | Глюконат железа (II) Марганец (в форме глюконата, 1,33 мг) Медь (в форме глюконата, 0,7 мг) | 50 мг/амп (5 мг/мл) |
| Фенюльс (Fenules) <i>Ranbaxy</i> | Капсулы | Сульфат железа (II), 150 мг Аскорбиновая кислота, 50 мг, а также витамины В ₁ , В ₂ и В ₆ , пантотеновая кислота | 45 |
| Ферлатум (Ferlatum) <i>CSC</i> | Р-р внутрь флакон 15 мл | Протеин-сукциниллат железа (III), 800 мг/флакон 15 мл или пакет 5 г | 40 |
| Ферретаб комп. (Ferretab comp.) <i>Lannacher</i> | Капсулы | Фумарат железа (II), 154 мг Фолиевая кислота, 500 мкг | 50 |
| Ферронал (Ferronal) <i>CTS</i> | Таблетки Сироп флакон 110 мл | Глюконат железа (II), 300 мг Глюконат железа (II), 300 мг/5 мл | 35 |
| Ферроградумет (Ferrogradumet) <i>Abbott</i> | Таблетки | Сульфат железа (II), 525 мг | 105 |
| Ферро-фольгамма (Ferro-folgamma) <i>Worwag</i> | Капсулы | Сульфат железа (II), 112,6 мг Фолиевая кислота, 5 мг Витамин В ₁₂ , 10 мкг Аскорбиновая кислота, 100 мг | 37 |
| Ферроплекс (Ferroplex) <i>Biogal</i> | Драже | Сульфат железа (II), 50 мг Аскорбиновая кислота, 30 мг | 10 |
| Ферроплект (Ferroplectum) <i>Борщаговский ХФЗ</i> | Таблетки | Сульфат железа (II), 50 мг Аскорбиновая кислота, 30 мг | 10 |
| Феррум лек (Ferrum lek) <i>Lek</i> | Таблетки жевательные Сироп: флакон 100 мл | Гидроксид-полиизомальтозный комплекс железа (III) | Таблетки — 100 мг Сироп — 10 мг/мл |
| Хеферол (Heferol) <i>Alkaloid</i> | Капсулы | Фумарат железа (II), 350 мг | 115 |

Не следует комбинировать препараты железа для приема внутрь и для парентерального введения (т.к. при этом снижается всасывание железа из ЖКТ).

Контроль

Гемоглобин, гематокрит, количество ретикулоцитов, концентрация сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень ферритина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают обычно по 100–200 мг элементарного железа (2–3 мг/кг)/сутки на 3 приема; детям 2–12 лет — по 50–100 мг (1–1,5 мг/кг)/сутки на 3–4 приема; от 6 месяцев до 2 лет — до 6 мг/кг/сутки на 3–4 приема; младше 6 месяцев — до 10–25 мг/сутки на 3–4 приема.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания.

При правильно подобранной дозе увеличение уровня гемоглобина в крови должно составлять примерно 1–2 г/л/сут и 20 г/л за 3–4 недели. По достижении целевого уровня гемоглобина следует продолжить прием препаратов железа еще в течение 3 месяцев для восполнения запасов железа в организме.

Парентерально ▶

Дозу и продолжительность лечения подбирают индивидуально.

Венофер — вводят внутривенно не более 10 мл на одну инъекцию; обычно взрослым по 5–10 мл 2–3 раза в неделю, детям — 0,15 мл/кг/сутки. Максимальная суточная доза составляет 0,35 мл/кг (не более 5 ампул).

Мальтофер — вводят внутримышечно сначала тест-дозу ($1/4$ – $1/2$ дозы для взрослых, $1/2$ — для детей). При отсутствии побочных эффектов вводят остаток начальной дозы. Максимальная суточная доза

для детей с массой тела менее 5 кг составляет 0,5 мл (25 мг железа), 5–10 кг — 1 мл (50 мг), взрослых — 4 мл (200 мг).

Спейсферрон — вводят внутривенно медленно 1 раз в день в течение 8–10 суток, допустимо разведение непосредственно перед введением аутокровью или 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Обычно доза первой инъекции составляет 2,5 мл препарата, 2-й — 5 мл, начиная с 3-й — по 10 мл. Максимальная суточная доза — 15 мл. Общую дозу рассчитывают по формуле:

$$\text{количество ампул} = 0,66 \times \text{масса тела (кг)} \times (100 - \% \text{ содержания гемоглобина от должного}^1) / 100 (\text{содержание железа в ампуле, мг})$$

Феррум лек — внутримышечно вводят 4 мл/сутки, детям с массой тела менее 5 кг — 0,5 мл/сутки, 5–10 кг — 1 мл/сутки.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ — вещество, необходимое для роста, размножения клеток, гемопэза и синтеза нуклеопротеина и миелина. **Цианокобаламин** и **гидроксицианокобаламин** в организме превращаются в кобамид — кофактор многих ферментных систем, в том числе редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Кобамид участвует в переносе метильных и других одноуглеродистых фрагментов, поэтому необходим для образования дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина, холина, для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную, входящую в состав миелина, а также для утилизации пропионовой кислоты.

¹Должное содержание гемоглобина для мужчин принимают за 148 г/л, для женщин — 130 г/л. Например, при уровне гемоглобина у мужчины 74 г/л % содержания гемоглобина от должного составляет 50.

Таблица 46–2. Препараты железа для парентерального введения

| Препарат, производитель | Форма выпуска | Компоненты |
|--|--|---|
| Для внутривенного введения | | |
| Венофер (Venofer) <i>Vifor</i> | Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл | Полинуклеарный комплекс гидроксида железа с сахарозой |
| Декстрафер (Dextrafer) <i>Здоровье</i> | Р-р для инъекций 50 мг/ампула 2 мл | Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс |
| Спейсферрон (Speisferron) <i>Белмедпрепараты</i> | Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл | Декстран железа (содержит также ионы кобальта) |
| Для внутримышечного введения | | |
| Космофер (Cosmofer) <i>Nebo</i> | Р-р для инъекций 50 мг/мл ампулы 2 и 10 мл | Железа (III) гидроксид декстран |
| Мальтофер (Maltofer) <i>Vifor</i> | Р-р для инъекций 100 мг/ампула 2 мл | Полиизомальтозат железа |
| Феррум лек (Ferrum lek) <i>Lek</i> | Р-р для в/м инъекций 100 мг/ампула 2 мл | Полиизомальтозат железа |

Дефицит витамина В₁₂ проявляется мегалобластным типом кроветворения (пернициозной анемией, или анемией Аддисона-Бирмера), дегенеративными изменениями со стороны нервной системы, а также атрофическим гастритом.

Препараты витамина В₁₂ повышают регенерацию тканей, нормализуют кроветворение, функцию печени и нервной системы, активируют свертывание крови, при атеросклерозе снижают содержание холестерина в крови. Способствуют повышению устойчивости эритроцита к гемолизу.

Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2–5 мкг.

■ Цианокобаламин

Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)

| | |
|-------------------------|--|
| Многие производители | Р-р для инъекций 30, 100, 200 и 500 мкг/ампула 1 мл |
|-------------------------|--|

Показания

- Хроническая анемия с дефицитом витамина В₁₂ (Аддисона-Бирмера, алиментарная макроцитарная анемия).
- Дополнительное средство в комплексном лечении железодефицитной и постгеморрагической анемии, апластической анемии, вызванной различными токсическими или лекарственными средствами.
- Миелоз, травмы и воспалительные изменения периферических нервов, боковой амиотрофический склероз, энцефаломиелит, рассеянный склероз, диабетическая нейропатия, детский церебральный паралич, болезнь Дауна.
- Поражение печени (острый и хронический гепатит, цирроз), лучевая болезнь, травмы и хирургические операции на опорно-двигательном аппарате при замедленной консолидации костей, кожные заболевания.
- Заболевания желудка и кишечника, при которых нарушено всасывание витамина В₁₂.
- Профилактически назначают при лечении ПАСК и высокими дозами **витамина С**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкоагуляция (в том числе острый тромбоз), эритремия, эритроцитоз.

Осторожно назначают при стенокардии, доброкачественных и злокачественных новообразованиях (назначают только при наличии дефицита витамина В₁₂ и мегалобластной анемии).

Побочные действия

Головная боль, головокружение, возбуждение, боли в области сердца, тахикардия, аллергические реакции, *редко* — гипокалиемия.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим в одном шприце с **витаминами В₁ и В₆**.

Дозировка и применение

Назначают подкожно, внутримышечно и внутривенно, а также интратекально.

При анемии Аддисона-Бирмера ▶

При неосложненном дефиците витамина В₁₂ вводят внутримышечно в дозе 200–400 мкг 1 раз в день в течение 4–6 недель, затем переходят на введение по 400 мкг 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, после чего для предупреждения рецидива заболевания назначают пожизненную поддерживающую терапию в дозе 400 мкг 1 раз в месяц.

При наличии фуникулярного миелоза вводят внутримышечно в дозе 1000 мкг 1 раз в день в течение 1 недели, затем по 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем по 500 мкг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, после чего переходят на обычную поддерживающую терапию.

При заболеваниях нервной системы ▶

При заболеваниях с болевым синдромом назначают по 200–500 мкг 1 раз в день, после улучшения состояния переходят на поддерживающую дозу по 100 мкг 1 раз в день в течение 2 недель.

При травматическом поражении периферических нервов доза составляет по 200–400 мкг через день в течение 40–45 суток.

При дистрофии у детей раннего возраста, болезни Дауна и детском церебральном параличе доза составляет по 15–30 мкг через день.

При фуникулярном миелозе, боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе можно вводить цианокобаламин в спинномозговой канал по 15–30 мкг, постепенно увеличивая дозу до 200–250 мкг.

При заболеваниях печени ▶

Доза составляет по 30–60 мкг 1 раз в день или по 100 мкг через день в течение 20–45 суток.

При лучевой болезни и диабетической нейропатии ▶

Назначают по 60–100 мкг 1 раз в день в течение 20–30 суток.

■ Гидрокобаламин

Оксигобаламин (Oxycobalamin)

| | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Многие производители | Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл |
|-------------------------|-----------------------------------|

Метаболит цианокобаламина, в организме преобразуется в кобамид быстрее чем цианокобаламин; кроме того, дольше сохраняется в крови (можно вводить препарат с интервалом до 3 месяцев).

Показания

- Хроническая анемия с дефицитом витамина В₁₂ (Аддисона-Бирмера, алиментарная макроцитарная анемия).
- Болезнь Лебера (наследственная атрофия зрительных нервов) и табачная амблиопия (интоксикация цианидом, содержащимся в табаке).

Противопоказания

Гиперчувствительность.
Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Редко — аллергические реакции, тошнота, головокружение, аритмия.

Дозировка и применение

Вводят внутримышечно.

При пернициозной анемии без неврологических расстройств ▶

Начальная доза составляет по 1 мг 3 раза в неделю в течение 2 недель, затем назначают по 1 мг через каждые 3 месяца.

При пернициозной анемии с неврологическими расстройствами ▶

Начальная доза составляет по 1 мг через день до клинического улучшения, затем назначают по 1 мг через каждые 2 месяца.

Для профилактики макроцитарной анемии, связанной с дефицитом витамина В₁₂ ▶

Назначают по 1 мг через каждые 2–3 месяца.

При болезни Лебера и табачной амблиопии ▶

Начальная доза составляет по 1 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем назначают по 1 мг 1 раз в неделю до клинического улучшения. Поддерживающая доза — по 1 мг через каждые 2–3 месяца.

Фолиевая кислота**Фолиевая кислота (Acidum folicum)**

Многие Таблетки 1 мг
производители

Фолиевая кислота в организме превращается в тетрагидрофолиевую кислоту — кофермент различных систем, необходимый для созревания мегалобластов и их трансформации в нормобласты. Ее дефицит приводит к мегалобластному типу кроветворения.

Входит в состав различных комбинированных препаратов (см. препараты железа; стр. 356).

Показания

- Мегалобластная анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты, лекарственная и радиационная анемия и лейкопения, пострезекционная анемия, дефицит фолиевой кислоты, например, у беременных, новорожденных и детей.
- Заболевания кишечника, приводящие к дефициту фолиевой кислоты: спру, хронический гастроэнтерит, туберкулез кишечника.

Противопоказания

Гиперчувствительность, пернициозная анемия и другие состояния, связанные с дефицитом витамина В₁₂ (может сгладить гематологические проявления за-

болевания, тогда как неврологические поражения будут прогрессировать).

Побочные действия

Аллергические реакции: бронхоспазм, эритема, лихорадка, кожные проявления. При приеме больших доз (более 15 мг/сутки в течение месяца) может развиваться анорексия, нарушение вкуса, жалобы со стороны ЦНС (нарушение концентрации внимания, раздражительность, депрессия).

Взаимодействие с другими препаратами

Аналгетики, противосудорожные средства, антациды, холестирамин, сульфаниламиды, антибиотики и цитостатики снижают эффект фолиевой кислоты при совместном приеме.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Суточная потребность в фолиевой кислоте у детей в возрасте 1–6 месяцев составляет 25 мкг, 6–12 месяцев — 35 мкг, 1–3 года — 50 мкг, 4–6 лет — 75 мкг, 7–10 лет — 100 мкг, 11–14 лет — 150 мкг, старше 15 лет — 200 мкг, у беременных — 400 мкг, в период лактации — 260–280 мкг.

С лечебной целью назначают по 5–15 мг 1 раз в день в течение 20–30 суток.

При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или в период лактации назначают в дозе 5 мг/сут, после нормализации эритропоза дозу снижают до 1 мг/сут на весь период беременности и лактации.

Эритропэтины

Рекомбинантные человеческие эритропэтины стимулируют митоз и дифференциацию эритроидных клеток-предшественников, увеличивают количество эритроцитов и ретикулоцитов, содержание гемоглобина. Поначалу их применяли для лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). В настоящее время показания к применению эритропэтинов значительно расширились.

Для обеспечения полноценного эритропоза одновременно назначают препараты железа и другие структурные компоненты, входящие в состав эритроцитов. При недостаточном эффекте необходимо исключить железодефицитную анемию, наличие инфекции, злокачественного новообразования, гематологического заболевания (например, талассемии), дефицит витаминов, а также скрытую кровопотерю и гемолиз.

Показания

- Анемия при ХПН (в т. ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе) и ревматоидном артрите.
- Профилактика анемии у недоношенных новорожденных — **рекормон**.
- Профилактика анемии у ВИЧ-носителей, принимающих **зидовудин**, и у онкологических больных

(без поражения миелоидного ростка), принимающих химиотерапевтические препараты, которые вызывают анемию.

- Подготовка пациентов к операциям с массивной кровопотерей во избежание переливания препаратов крови от другого донора (методика аутогемотрансфузии).

Внимание! Чрезмерная коррекция уровня гемоглобина у пациентов с ХПН и онкологическими заболеваниями может повысить риск жизненно опасных осложнений. Рекомендуют начинать лечение эритропоэтинами только при наличии симптомов анемии, поддерживать уровень гемоглобина 100–120 г/л и не превышать уровень 120 г/л.

В исследованиях онкологических пациентов, получавших эритропоэтины, отмечен рост прогрессирования заболевания и смертности, причем во многих из них применялся эритропоэтин у пациентов, не получавших химиотерапию. При назначении эритропоэтинов онкологическим пациентам рекомендуют тщательно взвешивать ожидаемую пользу и возможный риск, а у пациентов с хорошим прогнозом лечения преимущество могут иметь гемотрансфузии.

Противопоказания

Артериальная гипертензия, плохо поддающаяся лечению антигипертензивными средствами (особенно на фоне ХПН).

Осторожно используют у больных, перенесших инсульт и инфаркт миокарда, при гематологических заболеваниях (серповидно-клеточной анемии, миелодиспластическом синдроме, повышенной свертываемости крови), порфирии.

Применение во время беременности и в период лактации

Рекормон и **Эпрекс** применяют во время беременности и в период лактации по показаниям.

Эритроestim не применяют во время беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Безопасность применения **Эпокрин** во время беременности и в период лактации не установлена.

Дарбепоэтин назначают во время беременности и во время лактации с осторожностью.

Побочные действия

Гриппоподобное состояние в начале лечения, артериальная гипертензия, головная боль, слабость, астения, головокружение, артралгия, загрудинные боли, тошнота, рвота, диарея, отеки, тромбофилия, инсульт, судороги, кожные реакции в месте инъекции, обострение течения порфирии.

Необходимо определять концентрацию железа до и в процессе лечения, так как многие больные требуют назначения препаратов железа.

Эпокрин — возможно повышение уровня тромбоцитов (*очень редко*).

Контроль

Уровень эритропоэтина у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих зидовудин; артериальное давление; периодически — гематокрит у пациентов, принимающих гепарин или на фоне гемодиализа.

■ Эпоэтин альфа

Эпрекс (Eprex)

Janssen-Cilag

Р-р для инъекций 1000 ЕД/шприц и флакон 0,5 мл
2000 ЕД/шприц 0,5 мл и флакон 1 мл
3000 ЕД/шприц 0,3 мл
4000 ЕД/флакон 1 мл и шприц 0,4 мл
10 000 ЕД/флакон и шприц 1 мл

Дозировка и применение

Вводят внутривенно или подкожно.

При анемии, связанной с ХПН ▶

Внимание! *Эпрекс* у пациентов с ХПН вводят подкожно только если нет никакой возможности вводить препарат внутривенно.

У пациентов, получающих сеансы гемодиализа, начальная доза составляет по 50 ЕД/кг 3 раза в неделю. Дозу меняют в соответствии с клиническим эффектом на 25 ЕД/кг 3 раза в неделю с интервалом не менее 4 недель. По достижении уровня гемоглобина 100–120 г/л переходят на поддерживающую дозу по 25–100 ЕД/кг 3 раза в неделю.

У детей начальная доза такая же, как у взрослых; поддерживающая доза у детей с массой тела менее 10 кг составляет по 75–150 ЕД/кг 3 раза в неделю, 10–30 кг — по 60–150 ЕД/кг 3 раза в неделю, более 30 кг — по 30–100 ЕД/кг 3 раза в неделю.

У пациентов, получающих сеансы перитонеального диализа, начальная доза — по 50 ЕД/кг 2 раза в неделю. По достижении уровня гемоглобина 100–120 г/л переходят на поддерживающую дозу по 25–50 ЕД/кг 2 раза в неделю.

У пациентов с ХПН, не получающих лечения диализом, начальная доза составляет по 50 ЕД/кг 3 раза в неделю. Дозу повышают на 25 ЕД/кг 3 раза в неделю с интервалом не менее 4 недель. По достижении уровня гемоглобина 100–120 г/л переходят на поддерживающую дозу по 17–33 ЕД/кг 3 раза в неделю (максимальная недельная доза — 600 ЕД/кг на 3 введения).

При анемии, связанной с противоопухолевой терапией ▶

Взрослым вводят подкожно в начальной дозе по 150 ЕД/кг 3 раза в неделю. Повышают дозу в соответствии с клинической эффективностью до дозы 300 ЕД/кг 3 раза в неделю в течение 4 недель. При отсутствии эффекта в течение 4 недель лечение прекращают. При повышении уровня гемоглобина более

20 г/л в течение 1 месяца дозу снижают на 25–50%. При повышении гемоглобина более 140 г/л лечение приостанавливают до его снижения менее 120 г/л, затем возобновляют в дозе, составляющей 25% от предыдущей. Лечение эпоэтином продолжают еще в течение 1 месяца после прекращения противоопухолевой терапии.

При подготовке пациентов к операции ▶

Назначают по 600 ЕД/кг 1 раз в неделю, начинают лечение за 3 недели до операции.

■ Эпоэтин бета

Рекормон (Recormon)

Roche

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1000 МЕ, 2000 МЕ,
5000 МЕ

Р-р для инъекций 500 МЕ,
1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ и
5000 МЕ/шприц-тюбик 0,3 мл

Р-р для инъекций 10 000 МЕ и
20 000 МЕ/шприц-тюбик 0,6 мл

Порошок лиоф. для инъекций
картридж 10 000 МЕ и 20 000 МЕ

Дозировка и применение

При анемии, связанной с ХПН ▶

Вводят подкожно по 60 МЕ/кг в неделю на 1–7 введений в течение 4 недель. При необходимости недельную дозу увеличивают ежемесячно на 60 МЕ/кг. По достижении уровня гемоглобина 100–120 г/л дозу снижают наполовину, затем корригируют в соответствии с клиническим эффектом с интервалом 1–2 недели. Лечение препаратом можно проводить пожизненно.

При внутривенном применении (вводят в течение 2 мин) начальная доза составляет по 40 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 4 недель. При недостаточном эффекте дозу увеличивают до 80 МЕ/кг 3 раза в неделю, затем повышают ежемесячно на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. По достижении уровня гемоглобина 100–120 г/л дозу снижают наполовину, затем корригируют в соответствии с клиническим эффектом с интервалом 1–2 недели.

При любом пути введения максимальная недельная доза не должна превышать 720 МЕ/кг.

Для профилактики анемии у недоношенных ▶

Новорожденным с весом 750–1500 г назначают подкожно по 250 МЕ/кг 3 раза в неделю. Лечение начинают в течение первых 3 суток после рождения и продолжают в течение 6 недель.

При анемии, связанной с противоопухолевой терапией ▶

Назначают подкожно 450 МЕ/кг в неделю на 3 или 7 введений. При необходимости через месяц недельную дозу можно увеличить до 900 МЕ/кг (максимальная недельная доза). При приросте гемоглобина более 20 г/л в месяц дозу эпоэтина снижают на 50%. При повышении гемоглобина более 140 г/л ле-

чение приостанавливают до его снижения менее 120 г/л, затем возобновляют в дозе, составляющей 50% от предыдущей. Лечение эпоэтином продолжают еще в течение не более 3 недель после прекращения противоопухолевой терапии.

Если во время проведения первого цикла химиотерапии на фоне применения эпоэтина уровень гемоглобина снизился более чем на 10 г/л, дальнейшее лечение эпоэтином бета может быть неэффективным.

При подготовке пациента к операции ▶

Назначают внутривенно или подкожно 2 раза в неделю в течение 4 недель. Если гематокрит пациента позволяет осуществлять забор крови (не менее 33%), препарат вводят в конце процедуры. Дозировку Рекормона определяют по специальным номограммам в зависимости от необходимого объема эритроцитов и эндогенного эритроцитарного резерва. Высшая недельная доза — 1600 МЕ/кг для внутривенного введения и 1200 МЕ/кг — для подкожного.

Эпокрин (Epokrin)

ГосНИИ ОЧБ

Р-р для инъекций 1000 МЕ/мл,
2000 МЕ/мл, 4000 МЕ/мл и
10 000 МЕ/мл: ампула 1 мл или
флакон 10 мл

Дозировка и применение

Вводят внутривенно или подкожно (рекомендуют для поддерживающего лечения).

При анемии, связанной с ХПН ▶

При анемии у больных ХПН доза составляет по 30–75 МЕ/кг 3 раза в неделю, дозу меняют с интервалом 1 месяц. Лечение проводят до достижения уровня гемоглобина 110–125 г/л и гематокрита 30–35%. Нормальная скорость прироста гематокрита составляет 0,5–2% за 2 недели; при сниженном приросте дозу увеличивают на 25 МЕ/кг (максимальная доза составляет 300 мг/кг 3 раза в неделю), при ускоренном — снижают в 1,5 раза. Поддерживающая доза составляет обычно по 50–60 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При анемии, связанной с ревматоидным артритом ▶

Начальная доза составляет по 50–75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При отсутствии эффекта через 4 недели дозу можно увеличить до 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При анемии, связанной с противоопухолевой терапией ▶

Желательно определить исходное содержание эритропоэтина в крови. При его концентрации менее 200 МЕ/мл начальная доза составляет 150 МЕ/кг, при отсутствии эффекта через 8 недель дозу можно увеличить до 300 МЕ/кг.

При анемии вследствие применения **зидовудина** у больных СПИДом (эпокрин назначают при уровне эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл и

дозе зидовудина менее 4,2 г в неделю) доза составляет по 100 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При подготовке пациента к операции ▶

Назначают по 100–300 МЕ/кг через день за 10 суток до вмешательства, продолжают лечение еще в течение 4–6 дней после операции.

При замене других эритропоэтинов на эпокрин его доза должна быть не выше применяемых ранее, так как он может оказывать более выраженный эффект. В течение первых 2 недель дозу не меняют, контролируя эффективность лечения.

Эритроestim (Erythrostim)

| | |
|------|-------------------------------------|
| МПБГ | Р-р для инъекций 500 ЕД/ампула 1 мл |
| | 2000 ЕД/ампула 1 мл |
| | 4000 ЕД/ампула 1 мл |
| | 10 000 ЕД/ампула 1 мл |

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно или внутривенно в начальной дозе по 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу повышают на 25 МЕ/кг 1 раз в 4 недели. Максимальная доза — по 200 МЕ/кг 3 раза в неделю. По достижении уровня гематокрита 30–35 % и гемоглобина 100–120 г/л переходят на поддерживающую дозу, которая составляет 50 % от последней дозы. В дальнейшем дозу подбирают индивидуально.

■ Эпоэтин дельта

Дайнепо (Дуперо)

| | |
|-------|--|
| Shire | Р-р для инъекций шприцы 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ, 6000 МЕ, 8000 МЕ, 10 000 МЕ |
|-------|--|

Дозировка и применение

При анемии, связанной с ХГН ▶

Внутривенно пациентам старше 18 лет вводят в начальной дозе по 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, в дальнейшем дозу подбирают в соответствии с клиническим эффектом с интервалом не менее 4 недель.

Подкожно назначают в начальной дозе по 50 МЕ/кг 2 раза в неделю.

■ Дарбепозитин

Аранесп (Aranesp)

| | |
|-------|--|
| Amgen | Р-р для инъекций: шприцы 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 и 150 мкг |
|-------|--|

Гипергликозилированное производное эпоэтина, обладает большей длительностью действия.

Дозировка и применение

При анемии, связанной с ХГН ▶

Вводят подкожно или внутривенно взрослым и подросткам старше 11 лет в начальной дозе по

0,45 мкг/кг 1 раз в неделю. Дозу повышают на 25 % в соответствии с клинической эффективностью с интервалом не менее 4 недель. При повышении уровня гемоглобина на 25 г/л в течение 1 месяца дозу уменьшают на 25–50 %. При повышении гемоглобина более 140 г/л лечение приостанавливают до его снижения менее 130 г/л, затем возобновляют в дозе, составляющей 25 % от предыдущей.

■ Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (пегзерепозитин альфа)

Мирцера (Mircera)

Roche

Р-р для инъекций 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 600, 800 и 1000 мкг шприц в объеме 0,3 или 0,6 мл и флакон 1 мл

Активатор эритропоэтиновых рецепторов, обладает большей продолжительностью действия, чем эпоэтин.

Дозировка и применение

При анемии, связанной с ХГН ▶

Пациентам старше 18 лет, не получавшим ранее эпоэтин или дарбепозитин, вводят внутривенно или подкожно в дозе 600 нг/кг 1 раз в 2 недели. Если прирост уровня гемоглобина составляет менее 10 г/л в течение 1 месяца, дозу повышают на 50 %. В дальнейшем дозу меняют в зависимости от клинического эффекта с интервалом 4 недели. При чрезмерном росте уровня гемоглобина (более 20 г/л/мес) дозу препарата снижают на 50 %.

Поддерживающая доза составляет удвоенную 2-недельную дозу 1 раз в 4 недели.

При переходе с препаратов эпоэтина или дарбепозитина дозы составляют:

| Недельная дозировка эпоэтина, МЕ | Дозировка Мирцеры | |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| | 1 раз в месяц (мкг/мес) | 1 раз в 2 недели (мкг/2 недели) |
| < 8000 | 120 | 60 |
| 8000–16 000 | 200 | 100 |
| > 16 000 | 360 | 180 |

| Недельная дозировка дарбепозитина альфа, мкг | Дозировка Мирцеры | |
|--|-------------------------|---------------------------------|
| | 1 раз в месяц (мкг/мес) | 1 раз в 2 недели (мкг/2 недели) |
| < 40 | 120 | 60 |
| 40–80 | 200 | 100 |
| > 80 | 360 | 180 |

Церулоплазмин

Церулоплазмин (Ceruleplasminum)

Имбио,

Иммунопрепарат

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 мг

Основной антиоксидант крови и основной переносчик меди в организме, стимулирует гемопоэз (преимущественно красный росток), кроме того, оказывает защитное действие в отношении других ростков кроветворения.

Показания

Стимуляция гемопоэза в предоперационном периоде, в раннем послеоперационном периоде после массивной кровопотери, при гнойно-септических послеоперационных осложнениях, при остром и хроническом остеомиелите, а также в комплексной терапии онкологических заболеваний.

Противопоказания

Гиперчувствительность.
Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Приливы, тошнота, озноб, повышение температуры тела, крапивница.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Растворяют содержимое флакона 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы, вводят медленно со скоростью 30 капель/мин.

Онкологическим пациентам в период предоперационной подготовки вводят в дозе 1,5–2 мг/кг 1 раз в день или через день, всего на курс 7–10 инъекций.

В послеоперационном периоде после массивной кровопотери вводят 1 раз в день по 1,5–6 мг/кг (в зависимости от выраженности анемии) в течение 7–10 суток.

При проведении химио- и лучевой терапии разовая доза составляет 4–6 мг/кг. Вводят ее 3 раза в неделю, всего на курс 10–14 инъекций. При гемобластазах доза составляет по 1,5–3 мг/кг 1 раз в день в течение 7–10 суток.

При остром остеомиелите вводят по 2,5 мг/кг 1 раз в день или через день, всего на курс 5 инъекций. При хроническом остеомиелите вводят по 5 мг/кг 2–3 раза с интервалом 1–2 дня, затем делают 3–7 инъекций по 2,5 мг/кг.

Лейкоцитарные гемопэтины

При угнетении лейкопоэза, в т. ч. вследствие проведения противоопухолевой терапии, применения других миелотоксичных средств или тяжелых инфекций, применяют рекомбинантные колониестимулирующие факторы — цитокины, повышающие содержание нейтрофилов и моноцитов в периферической крови при наличии их предшественников в костном мозге. Их используют также для мобилизации кроветворных стволовых клеток для последующего их выделения и трансплантации. Для стимуляции лейкопоэза применяют также **интерлейкин-1β**.

В менее тяжелых случаях или при недоступности цитокиновых препаратов применяют другие лейкоцитарные гемопэтины (см. стр. 366).

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

Различные колониестимулирующие факторы отличаются друг от друга степенью гликозилирования, от которой зависит их стабильность, активность, биодоступность и период полужизни.

Показания

- Нейтропения (врожденная, периодическая, злокачественная), в т. ч. у больных СПИДом.
- Нейтропения вследствие химиотерапии злокачественных новообразований.
- Проведение миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга.
- Мобилизация аутологичных клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови после миелосупрессивной терапии.

Ленограстим — тяжелые инфекции у онкологических пациентов (в комбинации с антибактериальными средствами), профилактика инфекции после оперативных вмешательств.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями (например, моносомия 7), миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром; особое внимание следует уделить дифференциальному диагнозу между бласт-трансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом), выраженное нарушение функции печени и почек.

Безопасность применения во время беременности не установлена. Грудное вскармливание рекомендуют прекратить.

Применение у детей

Ленограстим назначают детям старше 2 лет.
Филграстим назначают детям старше 28 суток.
Пегфилграстим не назначают пациентам моложе 18 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: диарея, сплено- и гепатомегалия, повышение активности трансаминаз.

Со стороны мочевыводящей системы: дизурия, гематурия, протеинурия, уратемия.

Другие: повышение температуры тела, костно-мышечные боли (назначают **НПВС**), артериальная гипотензия, аллергические реакции, васкулит, головная боль, алоpecia, остеопороз, гинекомастия.

Контроль

- Общий анализ крови (включая содержание тромбоцитов) не реже 2 раз в неделю. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы не предотвращают развитие анемии и тромбоцитопении, которые требуют соответствующей коррекции.
- Общий анализ мочи.
- Размеры селезенки.
- Плотность костного вещества (при длительности терапии более 6 месяцев).

■ Ленограстим**Граноцит (Granocyte)**

Aventis Порошок лиоф. для инъекций:
13,4 млн МЕ и 33,6 млн МЕ, флакон

Рекомбинантный гликозилированный протеин, усиливает активность костного мозга, ускоряет образование и выход зрелых нейтрофилов, увеличивая их количество в периферической крови. Уменьшает токсичность и улучшает переносимость химиотерапии высоких доз.

Эффект развивается к исходу первых суток.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

Вводят подкожно или внутривенно медленно капельно в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида: 33,6 млн МЕ — не более 100 мл, 13,6 млн МЕ — не более 50 мл.

Доза составляет по 19,2 млн МЕ/м² 1 раз в день. Флакон, содержащий 33,6 млн МЕ, оптимально подходит для взрослого с площадью поверхности тела 1,8 м², 13,6 млн МЕ — для пациента с площадью 0,7 м². Лечение проводят до достижения числа лейкоцитов 10 000/мм³ в течение 3 дней; обычная продолжительность курса — 3–7 суток (до 28 суток).

При проведении химиотерапии назначают препарат не ранее, чем через 24–48 ч после окончания последнего введения противоопухолевого средства; отменяют его за сутки до начала очередного курса химиотерапии. Если количество лейкоцитов увеличивается более 50 000/мм³, лечение приостанавливают.

При тяжелой инфекции у пациентов с нормальным числом лейкоцитов назначают взрослым по 33,6 млн МЕ/сутки в сочетании с антибактериальными или противогрибковыми средствами.

Для профилактики инфекционных осложнений у больных после операции на пищевом тракте назначают препарат за 2 дня до операции, продолжают лечение еще 7 дней после операции.

■ Филграстим**Нейпоген (Neupogen)**

Roche Р-р для инъекций: 30 млн МЕ/флакон 1 мл и шприц-тюбик 1 мл и 0,5 мл
Р-р для инъекций: 48 млн МЕ/флакон 1,6 мл и шприц-тюбик 0,5 и 1,6 мл

Рекомбинантный негликозилированный протеин, взаимодействует с рецепторами на поверхности гемopoэтических клеток и ускоряет формирование и высвобождение нейтрофилов в костном мозге. 1 млн МЕ = 10 мкг. Эффект развивается в течение первых суток.

Фторурацил может способствовать обострению нейтропении.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

Вводят подкожно или внутривенно медленно капельно не ранее, чем через 24 ч после окончания химиотерапии и не позже 24 ч после пересадки костного мозга. Для внутривенного введения препарат разводят 5 % раствором глюкозы. Если концентрация составляет менее 1,5 млн МЕ (15 мкг) в мл, в раствор добавляют альбумин до концентрации 2 мг/мл (например, при конечном объеме 20 мл и дозе филграстима менее 30 млн МЕ (300 мкг) добавляют 0,2 мл 20 % раствора альбумина). Минимальная концентрация препарата — 0,2 млн МЕ (2 мкг) в 1 мл.

При цитотоксически индуцированной нейтропении доза составляет по 0,5 млн МЕ/кг 1 раз в сутки, при проведении миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга — по 1 млн МЕ/кг/сутки, для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза — по 1 млн МЕ/кг/сутки в течение 6 дней, при тяжелой хронической или врожденной нейтропении начальная доза составляет 1,2 млн МЕ/кг/сутки, при злокачественной и периодической нейтропении — 0,5 млн МЕ/кг/сутки.

Курс лечения проводят до восстановления нормального содержания нейтрофилов (обычно он составляет около 2 недель, после индукционной и консолидирующей терапии острых лейкозов может достигать 38 суток).

■ Пегфилграстим**Неуластим (Neulastim)**

Roche Р-р для инъекций
6 мг/шприц-тюбик 0,6 мл

Конъюгат филграстима с полиэтиленгликолем пролонгированного действия. Заменяет примерно 11 ежедневных введений филграстима.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Дозировка и применение**Подкожно ▶**

Вводят по 6 мг (0,6 мл) через 24 ч после проведения каждого цикла цитотоксической химиотерапии.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор человека (ГМ-КСФ) стимулирует рост

и дифференцировку лейкоцитарных клеток (нейтрофилов/гранулоцитов и моноцитов/макрофагов).

■ Молграмостим

Лейкомакс (Leucomax)

Novartis

Порошок лиоф. для инъекций 150, 300 и 400 мкг: флакон

Рекомбинантный негликозилированный протеин, синтетическая форма естественного гормона. При миелодиспластических синдромах эффективно нормализует миелопоэз, уменьшает время восстановления миелоидного кроветворения после трансплантации костного мозга у пациентов с острой лейкемией (не влияет при этом на общую выживаемость и время до развития рецидива), устраняет лейкопению после химиотерапии, увеличивает безрецидивную выживаемость больных с резистентными лимфомами.

Действие развивается через 1–4 ч после введения и достигает максимума через 6–18 ч.

Показания

- Лейкопения при патологических состояниях, сопровождающаяся нарушением миелоидного кроветворения (в т. ч. при ВИЧ-инфекции и других инфекционных заболеваниях), или как следствие химиотерапии.
- Первичная профилактика нейтропении у пациентов высокого риска на фоне проведения химиотерапии (например, при развитии фебрильной нейтропении во время проведения предыдущего курса химиотерапии).
- Дополнительное средство при лечении цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов (для уменьшения миелотоксического действия противовирусных средств).
- Трансплантация костного мозга (для восстановления миелоидного кроветворения).
- Подготовка к проведению противоопухолевой терапии в высокодозовом режиме (для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови для последующего их выделения методом лейкафереза и трансплантации).
- Миелодисплазия и апластическая анемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, миелопролиферативные и аутоиммунные заболевания, а также поражение легких.

Применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Соблюдают осторожность в период лактации и у детей.

Побочные действия

Повышение температуры тела, анорексия, диспептические расстройства, боли в животе, стоматит, одышка, слабость, потливость, оссалгия, неспецифические

боли в грудной клетке, судороги, головная боль, головокружение, обморок, нарушение мозгового кровообращения, парезы, повышение внутричерепного давления, артериальная гипотензия, сердечная аритмия, острая сердечная недостаточность, экссудативный плеврит, перикардит, тромбоцитопения, эозинофилия, снижение уровня альбумина и гемоглобина в крови, аллергические и местные реакции.

Выявление признаков полисерозита требует немедленной отмены препарата.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно или внутривенно 1 раз в день, обычная доза составляет по 5–10 мкг/кг/сутки, при нейтропенической лихорадке — по 1–5 мкг/кг/сутки, миелодиспластическом синдроме — по 3 мкг/кг/сутки.

При применении в составе противоопухолевой терапии первое введение проводят не ранее, чем через 24 ч после окончания химиотерапии, курс лечения — 7–10 дней.

Введение при пересадке костного мозга проводят на следующий день после операции, доза составляет 10 мкг/кг/сутки внутривенно в течение 4–6 ч. Продолжительность и дозу подбирают с учетом количества лейкоцитов; необходимо достичь абсолютного числа нейтрофилов не менее 1000/мм³. Максимальная продолжительность лечения составляет 30 дней.

Интерлейкины

Интерлейкины — цитокины полипептидной структуры, оказывающие преимущественно иммуномодулирующее действие. **Интерлейкин-1β** (*Беталеикин*) применяют при угнетении костномозгового кроветворения, препараты **интерлейкина-2** — при иммунодефиците и некоторых онкологических заболеваниях (см. стр. 787).

■ Интерлейкин-1β

Беталеикин (Betaleucine)

ГосНИИ ОЧБ

Порошок лиоф. для инъекций: ампула и флакон 0,25, 0,5 и 1 мкг

Индукцирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференциацию клеток различных ростков кроветворения и восстанавливает костномозговое кроветворение после применения химио- и лучевой терапии.

Иммуностимулирующее действие обусловлено повышением функциональной активности нейтрофилов, индукцией дифференциации иммунокомпетентных клеток, усилением пролиферации лимфоцитов, активацией продукции цитокинов и увеличением образования антител.

Показания

- Угнетение лейкопоэза вследствие химио- и лучевой терапии (профилактика и лечение).
- Вторичный иммунодефицит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, септический шок, лихорадка.
Не назначают во время беременности.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром (озноб, головная боль, повышение температуры тела, обычно в течение 2–3 ч после введения; для лечения применяют **ненаркотические анальгетики**), аллергические реакции.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно капельно медленно (в течение 120–180 мин) или подкожно. Для стимуляции лейкопоза разовая доза составляет 0,015–0,02 мг/кг, для стимуляции иммунитета — 0,005–0,008 мг/кг. Курс лечения — 5 ежедневных инъекций, при необходимости его повторяют через 2 недели.

Другие лейкоцитарные гемопэтины**■ Дезоксирибонуклеат (нуклеоспермат) натрия****Деринат (Derinat)**

Техномедсервис 0,25 % р-р для наружного применения: флакон 10 и 100 мл
1,5 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Полидан (Polydanum)

Полидан НПФП 1,5 % р-р для инъекций: флакон 5 и 10 мл и ампула 5 и 10 мл

Смесь натриевых солей производных ДНК и РНК, полученных из молок осетровых рыб. Стимулирует продукцию и дифференцировку клеток-предшественников нейтрофильного ряда, увеличивает общее количество и содержание зрелых форм гранулоцитов в периферической крови, уменьшает токсическое влияние химиотерапии на кроветворение, предупреждает развитие лейкопении и нейтропении и связанных с ними инфекционных осложнений. Увеличивает также содержание лимфоцитов.

Показания

Парентерально ▶

- Профилактика и лечение лейкопении на фоне проведения химио- и лучевой терапии (обычными и высокими дозами).
- Предотвращение вторичной лейкопении, сопутствующей миелосупрессивной терапии.

Кроме того, *Деринат* применяют в качестве метаболического средства (см. стр. 624) при простатитах, вагинитах, эндометритах, бесплодии и импотенции вследствие наличия хронических заболеваний (стр. 537); при длительно незаживающих ранах, обморожениях, ожогах, лучевых язвах, нарушении слизистой полости рта (стр. 910); в качестве иммуномодулятора (стр. 785).

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые заболевания органов ЖКТ, печени, почек, выраженная сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Повышение температуры тела, гиперемия и болезненность в месте инъекции, гипогликемия (у больных сахарным диабетом).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно или внутримышечно. Для профилактики лейкопении и нейтропении назначают по 75 мг 1 раз в день в течение 5 суток до или во время проведения химиотерапии.

Для лечения лейкопении и нейтропении доза составляет по 75–150 мг 1 раз в день в течение 5–10 суток. Максимальная суточная доза — 150 мг, курсовая — 1500 мг.

■ Натрия нуклеинат**Натрия нуклеинат (Natrii nucleinas)**

Биосинтез Таблетки 250 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 500 мг

Препарат, полученный из пищевых дрожжей.

Показания

Применяют в качестве иммуномодулятора, для снижения токсичности цитотоксической терапии, для лечения лейкопении и агранулоцитоза, а также для повышения эффективности вакцинации и профилактики послеоперационных осложнений и улучшения заживления ран.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Побочные действия

Редко — аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в суточной дозе 1–2 г на 3–4 приема в течение от 2 недель до 3 месяцев и более.

■ Лейкоген**Лейкоген (Leucogenum)**

ICN Таблетки 20 мг

Показания

Лейкопения, агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лейкозы, лимфогранулематоз.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 20 мг 3–4 раза в день, детям старше 7 лет — 60 мг/сутки, 1–7 лет — 40 мг/сутки, младше 1 года — 20 мг/сутки. Курс лечения 10 суток, через 1,5–2 недели его можно повторить.

■ Метилурацил**Метилурацил (Methyluracilum)**

Многие производители Таблетки 500 мг

Производное пиримидина — структурного элемента нуклеиновых кислот.

Показания

См. *Лейкоген*.

Местно используют для стимуляции регенеративных процессов при длительно незаживающих ранах, ожогах и трофических язвах (см. стр. 910). Ректальные свечи с метилурацилом назначают при ректосигмоидите и язвенном колите.

Противопоказания

См. *Лейкоген*.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 500 мг 4 раза в день (до 6 раз), детям 3–8 лет — по 250 мг/сутки, старше 8 лет — по 250 мг 3 раза в день.

■ Пентоксил**Пентоксил (Pentoxylum)**

Многие производители Таблетки 200 мг

Производное пиримидина, сходен по строению и действию с метилурацилом.

Показания / Противопоказания

См. *Метилурацил*. Не применяют местно.

Побочные действия

См. *Метилурацил*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 200–400 мг 3–4 раза в

день; у детей младше 1 года разовая доза составляет 15 мг, 1–3 лет — 25 мг, 3–8 лет — 50 мг, 8–12 лет — 75 мг, старше 12 лет — 100–150 мг. Курс — 15–20 дней.

Тромбоцитарные гемопэтины**■ Опрелвекин****Ньюмега (Neumega)**

Wyeth-Lederle Порошок лиоф. для инъекций: флакон 5 мг

Рекомбинантный человеческий интерлейкин-11 — негликозилированный протеин с молекулярной массой около 19 000 дальтон. Прямо стимулирует тромбоцитарный росток кроветворения, способствует созреванию мегакариоцитов, что приводит в результате к увеличению содержания тромбоцитов.

Показания

Профилактика и лечение тромбоцитопении при проведении химиотерапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью.

Во время беременности применяют только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Астения, озноб, костно-мышечные боли, боли в животе, задержка жидкости, развитие инфекции, анорексия, запор, диспепсия, экхимозы, нервозность и алопеция. Возможно также снижение концентрации гемоглобина, альбумина и других сывороточных белков, развитие предсердных сердечных аритмий, нарушение зрения.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 50 мкг/кг 1 раз в день подкожно (у детей той же концентрации препарата в крови, что и у взрослых при применении указанной дозы, можно достичь при введении 75–100 мкг/кг). Начинают лечение через 6–24 ч после завершения химиотерапии. Длительность курса зависит от содержания тромбоцитов в крови (обычно составляет 10–21 день); продолжают лечение, пока количество тромбоцитов не поднимется выше 50 000/мм³. Прекращают введение препарата не менее чем за 2 дня до назначения очередного курса химиотерапии.

VII

Средства для лечения заболеваний дыхательных путей

| | |
|---|-----|
| 47. Симптоматические средства для лечения ОРВИ _____ | 368 |
| 48. Средства, облегчающие носовое дыхание _____ | 372 |
| 49. Антигистаминные средства _____ | 378 |
| 50. Средства для лечения бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких _____ | 388 |
| 51. Отхаркивающие и противокашлевые средства _____ | 406 |
| 52. Легочные сурфактанты _____ | 417 |
| 53. Ингибиторы α_1 -антипротеиназы _____ | 419 |
| 54. Местные средства для лечения инфекций ЛОР-органов _____ | 419 |

Глава 47

Симптоматические средства для лечения ОРВИ

В качестве симптоматических средств при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) внутрь принимают ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а также комбинированные препараты, в состав которых чаще всего входят НПВС, симпатомиметики, антигистаминные и некоторые другие вещества (см. таблицу 47–1).

Ненаркотические анальгетики и НПВС устраняют головную боль и вызывают жаропонижающий эффект, а также оказывают противовоспалительное действие путем блокады циклооксигеназы и нарушения синтеза простагландинов (см. стр. 13).

Симпатомиметики суживают сосуды, уменьшают отек и гиперемию слизистых оболочек верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. При системном применении они не так эффективны, как при местном (см. *Средства, облегчающие носовое дыхание*, стр. 372), но действуют дольше, не вызывают местного раздражения и синдрома «рикошета» (усугубления отека слизистой после прекращения действия).

Антигистаминные средства в качестве противоаллергического компонента уменьшают проницаемость сосудов слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей, устраняют слезотечение, зуд в глазах и носу (подробнее см. стр. 378).

Аскорбиновая кислота (витамин С) улучшает метаболизм, регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, C_3 компонента комплемента и интерферона) и повышает сопротивляемость организма инфекциям, а также оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. **Кофеин** обладает психостимулирующим и аналептическим действием. **Терпингидрат** относят к отхаркивающим средствам, **декстрометорфан** — средствами против кашля (см. *Отхаркивающие и противокашлевые средства*, стр. 406).

Комбинированные препараты для лечения простуды представлены в таблице 47–2.

Показания

Острые респираторные инфекции, острый и хронический ринит, аллергический ринит, вазомоторный ринит, острый синусит и туботит (евстахиит).

Противопоказания

Гиперчувствительность или противопоказания к применению компонентов препаратов.

Для препаратов, содержащих аспирин: эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, геморрагические диатезы, I триместр беременности, ближайший послеродовый

Таблица 47–1. Компоненты препаратов для лечения ОРВИ, применяемых внутрь

| Ненаркотические аналгетики и НПВС | Симпатомиметики | Антигистаминные средства | Другие |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Аспирин | Псевдоэфедрин | Карбиноксамин | Аскорбиновая кислота |
| Ибупрофен | Фенилпропаноламин ¹ | Лоратадин | Кофеин |
| Парацетамол | Фенилэфрин | Прометазин (дипразин) | Терпингидрат |
| | Этилэфрин | Трипролидин | Декстрометорфан |
| | | Фенилтолоксамин | |
| | | Фенирамин | |
| | | Хлорфенамин (хлорфенирамин) | |

¹Фенилпропаноламин применяли внутрь в качестве анорексигена (средства для похудения; **Тримекс**, *Sagmel*), но в настоящее время по этому показанию его не используют.

Таблица 47–2. Комбинированные препараты для лечения простуды

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Препарат, производитель | Форма выпуска, состав |
|--|--|--|---|
| Препараты, содержащие аспирин | | Препараты, содержащие парацетамол | |
| HL-Cold <i>Sagmel</i> | Таблетка шипучая: Аспирин, 325 мг Фенилпропаноламин, 15 мг Хлорфенамин, 2 мг | Гриппекс (Grippex) <i>Unipharm</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Псевдоэфедрин, 30 мг Декстрометорфан, 15 мг |
| Аспирин Комплекс (Aspirin Complex) <i>Bayer</i> | Порошок шипучий для приема внутрь в виде р-ра: Аспирин, 500 мг Фенилэфрин, 15,58 мг Хлорфенамин, 2 мг | Далерон КОЛД 3 (Daleron COLD 3) <i>KPKA</i> | Таблетки: Парацетамол, 325 мг Псевдоэфедрин, 30 мг Декстрометорфан, 15 мг |
| Препараты, содержащие ибупрофен | | Колдакт флу плюс (Coldact flu plus) <i>Ranbaxy</i> | Капсулы: Парацетамол, 200 мг Фенилпропаноламин, 25 мг Хлорфенамин, 8 мг |
| Нурофен стопколд (Nurofen stopcold) <i>Boots</i> | Таблетки: Ибупрофен, 200 мг Псевдоэфедрин, 30 мг | Колдран (Coldran) <i>OHM</i> | Таблетки: Парацетамол, 325 мг Псевдоэфедрин, 30 мг Декстрометорфан, 10 мг Хлорфенамин, 2 мг |
| Препараты, содержащие парацетамол | | Колдрекс (Coldrex) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Фенилэфрин, 50 мг Кофеин, 25 мг Терпингидрат, 20 мг Аскорбиновая кислота, 30 мг |
| Антигриппин (Antigrippin) <i>Natur Product</i> | Таблетка шипучая: Парацетамол, 500 мг Хлорфенамин, 10 мг Аскорбиновая кислота, 200 мг | | Найт — сироп: флакон 160 мл — в 5 мл: Парацетамол, 1 г Прометазин, 20 мг Декстрометорфан, 15 мг |
| Антифлу (Antiflu) <i>Sagmel</i> | Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет: Парацетамол, 650 мг Фенилэфрин, 10 мг Хлорфенамин, 4 мг Таблетки: Парацетамол, 325 мг Фенилэфрин, 5 мг Хлорфенамин, 2 мг Порошок для приема внутрь — пакет 17 г: Парацетамол, 650 мг Фенилэфрин, 10 мг Хлорфенамин, 4 мг Кидс — порошок для приема внутрь — пакет 17 г: Парацетамол, 650 мг Фенилэфрин, 10 мг Хлорфенамин, 4 мг | Комбинекс <i>Vaishali</i> | Хотрем — порошок для приема внутрь в виде р-ра — пакет: Парацетамол, 750 мг Фенилэфрин, 10 мг Аскорбиновая кислота, 60 мг Капсулы: Парацетамол, 375 мг Кофеин, 50 мг Декстрометорфан, 10 мг Хлорфенирамин, 2 мг Фенилэфрин, 5 мг Сироп – в 15 мл: Парацетамол, 500 мг Кофеин, 50 мг Декстрометорфан, 10 мг Хлорфенирамин, 2 мг Фенилэфрин, 5 мг |

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Препарат, производитель | Форма выпуска, состав |
|---|--|--|--|
| Препараты, содержащие парацетамол | | Препараты, содержащие парацетамол | |
| Лорейн (Lorane) <i>Healthmark</i> | Таблетки: Парацетамол, 325 мг Фенилэфрин, 5 мг Хлорфенамин, 2 мг Детский — сироп: флакон 118 мл — в 5 мл: Парацетамол, 160 мг Фенилпропаноламин, 5 мг Хлорфенамин, 1 мг | Флюколдекс (Flucoldex) <i>Nabros</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Хлорфенирамин, 2 мг Фенилпропаноламин, 25 мг Суспензия для детей внутрь: флакон 60 и 100 мл в 5 мл Парацетамол, 125 мг Хлорфенирамин, 2 мг С — порошок для приема внутри — саше 5 г: Парацетамол, 750 мг Фенилэфрин, 10 мг Аскорбиновая кислота, 60 мг N — таблетки: Парацетамол, 500 мг Хлорфенирамин, 2 мг Кофеин, 30 мг |
| Ринза (Rinza) <i>Unique</i> | Саше: Парацетамол, 750 мг Кофеин, 30 мг Фенирамин, 20 мг Фенилэфрин, 10 мг | Эффект плюс (Ephact plus) <i>Rusan</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Фенилпропаноламин, 25 мг Хлорфенамин, 2 мг Сироп: флакон 60 и 100 мл — в 5 мл: Парацетамол, 125 мг Фенилпропаноламин, 12,5 мг Хлорфенамин, 2 мг |
| Ринзасип <i>Unique</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Хлорфенамин, 2 мг Фенилэфрин, 10 мг Кофеин, 30 мг | Другие препараты | |
| РиниКолд (RiniCold) <i>Shreya</i> | Таблетки: Парацетамол, 500 мг Хлорфенамин, 2 мг Фенилэфрин, 10 мг Кофеин, 30 мг | Актифед (Actifed) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Трипролидин, 2,5 мг Псевдоэфедрин, 60 мг Сироп — в 5 мл: Трипролидин, 1,25 мг Псевдоэфедрин, 30 мг |
| Тайленол от простуды (Tylenol cold) <i>McNeil</i> | Каплеты: Парацетамол, 325 мг Псевдоэфедрин, 30 мг Декстрометорфан, 15 мг Хлорфенамин, 2 мг | Клариназе (Clarinaze) <i>Schering-Plough</i> | Таблетки ретард: Псевдоэфедрин, 120 мг Лоратадин, 5 мг |
| Тайленол детский от простуды (Children's Tylenol cold) <i>McNeil</i> | Сироп: флакон 60 и 120 мл — в 5 мл: Парацетамол, 160 мг Псевдоэфедрин, 5 мг Декстрометорфан, 5 мг Хлорфенамин, 1 мг | Колдакт (Coldact) <i>Ranbaxy</i> | Капсулы: Фенилпропаноламин, 50 мг Хлорфенамин, 8 мг |
| Терафлу (TheraFlu) <i>Novartis</i> | Порошок для приема внутрь в виде р-ра — пакет: Парацетамол, 650 мг Псевдоэфедрин, 60 мг Хлорфенамин, 4 мг | Колдаур (Coldaur) <i>Aurobindo</i> | Капсулы: Фенилпропаноламин, 50 мг Хлорфенамин, 8 мг |
| Терафлу от гриппа и простуды (TheraFlu flu and cold) <i>Novartis</i> | Порошок для приема внутрь в виде р-ра — пакет: Парацетамол, 325 мг Фенирамин, 20 мг Фенилэфрин, 10 мг Аскорбиновая кислота, 50 мг | Оринол (Orinol) <i>Sagmel</i> | Капсулы: Фенилпропаноламин, 75 мг Хлорфенамин, 8 мг |
| Терафлу от гриппа и простуды Экстра (TheraFlu flu and cold Extra) <i>Novartis</i> | Порошок для приема внутри — пакет: Парацетамол, 650 мг Фенирамин, 20 мг Фенилэфрин, 10 мг Аскорбиновая кислота, 50 мг | Оринол плюс (Orinol plus) <i>Sagmel</i> | Капсулы: Фенилтолоксамин, 50 мг Хлорфенамин, 4 мг Фенилэфрин, 20 мг |
| Терафлу экстра таб <i>Novartis</i> | Таблетки: Парацетамол, 650 мг Хлорфенирамин, 4 мг Фенилэфрин, 10 мг | Ринасек (Rinasek) <i>Zorka</i> | Таблетки: Псевдоэфедрин, 60 мг Трипролидин, 2,5 мг Сироп: флакон 100 мл, в 5 мл: Псевдоэфедрин, 30 мг Трипролидин, 1,25 мг |
| Фервекс (Fervex) <i>UPSA</i> | Гранулы для приема внутрь в виде р-ра — пакет: Парацетамол, 500 и 280 мг Фенирамин, 25 и 10 мг Аскорбиновая кислота, 200 и 100 мг | Ринопронт (Rhinopront) <i>Heinrich</i> | Капсулы: Фенилэфрин, 20 мг Карбиноксамин, 4 мг Сироп: флакон 90 мл, в 5 мл: Фенилпропаноламин, 16,7 мг Карбиноксамин, 1,33 мг |

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав |
|---|---|
| Другие препараты | |
| Триаминик от простуды (Triaminic cold) Novartis | Таблетки: Фенилпропаноламин, 12,5 мг Хлорфенамин, 2 мг Сироп: флакон 120 и 240 мл, в 5 мл: Фенилпропаноламин, 6,25 мг Хлорфенамин, 1 мг |
| Чериков (Chericof) Ranbaxy | Сироп: флакон 50 и 100 мл, в 5 мл: Фенилпропаноламин, 12,5 мг Хлорфенамин, 2 мг Декстрометорфан, 10 мг |
| Эффект (Ephact) Rusan | Капсулы: Фенилпропаноламин, 50 мг Хлорфенамин, 8 мг |

период, период лактации, возраст младше 12 лет; см. подробнее стр. 20.

Для препаратов, содержащих парацетамол: выраженное нарушение функции печени и почек; период лактации (грудное вскармливание на время лечения следует прекратить); см. подробнее стр. 13.

Для препаратов, содержащих ибупрофен: геморрагические диатезы, выраженное нарушение функции печени и почек, последний триместр беременности; см. подробнее стр. 20.

Для препаратов, содержащих симпатомиметики: выраженные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, гипертиреоз, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, одновременное применение ингибиторов MAO; осторожно применяют при сахарном диабете и гипертрофии простаты.

Препараты, содержащие фенилпропаноламин и псевдоэфедрин, не рекомендуют применять в период лактации.

Препараты, содержащие антигистаминные средства: нежелательность холинолитических эффектов (глаукома, задержка мочи).

Препараты, содержащие прометазин (дипразин): ночное апноэ, угнетение ЦНС (в т. ч. алкогольное опьянение); см. подробнее стр. 384.

Антифлу, Инфлубене, Колдакт флу плюс, Колдрекс найт и хотрем — не назначают во время беременности и в период лактации. Применение других средств требует тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и возможного риска для плода.

Применение у детей

Клариназе, Колдакт и Колдакт флу плюс, Нурофен стопколд, Оринол и Оринол плюс, Ринза, ТераФлу — не применяют у детей младше 12 лет. Антифлу в виде порошка предназначен для взрослых и подростков старше 12 лет, таблетки — для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Антифлу кидс предназначен для детей в возрасте 2–12 лет.

Колдрекс — не применяют у детей младше 6 лет, Колдрекс найт и хотрем — у детей младше 12 лет.

Комбинекс не назначают детям моложе 12 лет (сироп) и 18 лет (капсулы).

Лорейн предназначен для взрослых и детей старше 6 лет, Лорейн детский — для детей младше 6 лет. Ринопронт применяют у детей старше 1 года.

Тайленол от простуды предназначен для взрослых и детей старше 6 лет, Тайленол детский от простуды — для детей младше 6 лет.

Терафлу и Терафлу от гриппа и простуды не применяют у детей младше 15 лет.

Фервекс — пакет с дозировкой для взрослых предназначен для взрослых и детей старше 6 лет, Фервекс для детей — для детей младше 6 лет.

Побочные действия

Для препаратов, содержащих ненаркотические анальгетики и НПВС: желудочно-кишечный дискомфорт, головокружение, повышенная утомляемость, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром, нарушение функции печени.

Для препаратов, содержащих симпатомиметики: возбуждение ЦНС, судороги, расстройство сна, артериальная гипер- или гипотензия, тахикардия, боли за грудиной. Пациенты старше 60 лет более чувствительны к эффектам симпатомиметиков.

Для препаратов, содержащих антигистаминные средства: сонливость, головокружение, усталость, диспепсия, сухость слизистых.

Другие побочные действия: аллергические проявления.

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы MAO и фуразолидон повышают чувствительность пациентов к побочным действиям симпатомиметиков (особенно к повышению АД; избегают одновременного применения).

Метилдопа может усилить риск развития артериальной гипертензии при применении симпатомиметиков.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (описано для *флуоксетина*) могут усилить выраженность побочных действий симпатомиметиков, в т. ч. развитие «серотонинового синдрома».

Одновременное применение **фенилпропаноламина** и **индометацина** может спровоцировать повышение АД.

Симпатомиметики (описано для **фенилпропаноламина**) способны усилить побочные действия **бромкриптина**.

Вещества, вызывающие закисление мочи, усиливают выведение **эфедрина** и **псевдоэфедрина**; вещества, ощелачивающие мочу — ослабляют.

Дозировка и применение

Обычно назначают по 1 таблетке/капсуле 2–3–4 раза в день. Тем не менее, дозировка различных препаратов для лечения простуды может различаться (см. инструкцию производителя к каждому препарату).

Препараты, содержащие *аспирин*, принимают обычно по 1–2 таблетке через каждые 4 ч, максимально до 8 таблеток в сутки (для лиц старше 60 лет — 4 таблетки в сутки).

Доза препаратов, содержащих *парацетамол*, составляет (в расчете на парацетамол) не более чем по 1 г 3–4 раза в день (детям младше 12 лет — не более чем по 500 мг 3–4 раза в день). Длительность лечения не должна превышать 5 суток (для детей) и 10 суток (для взрослых).

Препарат, содержащий *ибупрофен*, назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2 таблетки однократно, затем по 1–2 таблетки через каждые 4 ч (максимально 6 таблеток в сутки).

Максимальная суточная доза *фенилпропанолами-на* составляет 150 мг, *хлорфенамина* — 24 мг.

Глава 48 Средства, облегчающие носовое дыхание

Средства, облегчающие носовое дыхание (назальные деконгестанты), применяют в ситуациях, когда необходимо уменьшить отек слизистой оболочки носа.

В острой ситуации (при остром рините, ларингите, синусите, туботите) обычно местно применяют α_1 -адреномиметики.

При аллергическом рините (сезонном или круглогодичном) эффективны противовоспалительные средства для интраназального применения: антигистаминные средства, назальные стероиды и кромоны. Основные свойства препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита, представлены в таблице 48–1.

Назальные α_1 -адреномиметики

Возбуждение α_1 -адренорецепторов слизистой оболочки носа уменьшает экссудацию, гиперемию и кровоток в венозных синусах и, таким образом, уменьшает набухание слизистой носа и улучшает дыхание через нос. При местной аппликации назальные α_1 -адреномиметики практически не оказывают системного действия. Системные эффекты развиваются чаще при превышении доз, у пожилых пациентов и у детей.

Назальные α_1 -адреномиметики рекомендуют использовать только в острых ситуациях и не дольше 3–5 суток.

Не следует применять назальные α_1 -адреномиметики при хроническом рините.

Показания

- Острый ринит, острый синусит, острый средний отит (в качестве дополнительного средства для уменьшения отека слизистой носоглотки).
- Носовое кровотечение — **нафазолин**.
- Подготовка пациента к диагностическим процедурам в полости носа.

Противопоказания

Гиперчувствительность, атрофический ринит.

Осторожно применяют при артериальной гипертензии, тахикардии, выраженном атеросклерозе, гипертиреозе и сахарном диабете.

Нафазолин не назначают при глаукоме.

Применение во время беременности и в период лактации

Ксилометазолин, **оксиметазолин** и **тетризолин** не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить); **инданазолин** и **нафазолин** назначают во время беременности (соблюдают осторожность в I триместре) и в период лактации.

Применение у детей

Инданазолин — не применяют у детей младше 7 лет.

Ксилометазолин — данных по ограничению применения нет.

Нафазолин — не применяют у детей до 1 года.

Оксиметазолин — не применяют у детей младше 6 лет (назальный спрей) и младше 2 лет (капли в нос).

Тетризолин — не применяют у детей младше 2 лет.

Фенилэфрин не рекомендуют применять у детей до 6 месяцев.

Побочные действия

При частом и длительном применении — раздражение слизистой оболочки носа, жжение, покальывание, чихание, сухость или гиперсекреция; *редко* — отек слизистой носа, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия, головная боль, рвота, расстройства сна, нарушения зрения.

При длительном применении больших доз возможно развитие депрессии.

Взаимодействие с другими препаратами

Рекомендуют не назначать назальные α_1 -адреномиметики с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами.

α_1 -Адреномиметики пролонгируют действие местноанестезирующих средств при совместном применении.

■ Инданазолин

Фариал (Farial)

Abbott Капли в нос 1,18 мг/мл: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и детям старше 7 лет назначают по несколько капель в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

■ Ксилометазолин

Бризолин (Brisoline)

Брынцалов 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Галазолин (Halazolin)

Polfa 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Дланоc (Dlianos)

Novartis 0,1 % назальный спрей: флакон 10 мл
0,05 % капли в нос: флакон 10 мл

Ксилен (Xylen)

ЛЭНС-Фарм 0,05 % капли в нос

Ксилобене (Xylobene)

Merckle Назальный спрей 45 мкг и 90 мкг/доза: флакон 10 мл

Ксилометазолин (Xylometazolin)

Многие 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл
производители Гель в нос 0,5 и 1 мг/мл: флакон 10 мл

Ксимелин (Xymelin)

Nucomed Назальный спрей 35 мкг и 140 мкг/доза: флакон 15 мл
0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Назальный аэрозоль доктора Тайсса (Dr.Theiss nose spray)

Naturwaren/ Dr.Theiss 0,1 % назальный спрей: флакон 10 мл

Олинт (Olynth)

Pfizer 0,05 и 0,1 % назальный спрей: флакон 10 мл

Отривин (Otrivin)

Novartis 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Риностоп (Rhinostop)

Лекко 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10, 15 и 20 мл

Фармазолин (Farmazolinum)

Фармак 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 2–3 капли 0,1 % раствора или по одному впрыскиванию в каждый носовой ход 4 раза в день, грудным детям до 6 лет — по 1–2 капли 0,05 % раствора в каждый

Таблица 48–1. Основные свойства препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита (Пискунов Г.З., Пискунов С.З., 2002, с изменениями)

| Препараты | Влияние на симптомы | | | Нарушение обоняния |
|---|---------------------|-----------|--------------|--------------------|
| | Зуд / чихание | Выделения | Заложенность | |
| Натрия кромогликат | + | + | +/- | - |
| Антигистаминные средства интраназально и внутрь | +++ | ++ | +/- | - |
| Ипратропий | - | +++ | - | - |
| Назальные сосудосуживающие средства | - | - | +++ | - |
| Глюкокортикоиды интраназально | +++ | +++ | ++ | + |
| Глюкокортикоиды внутрь | +++ | +++ | +++ | ++ |

носовой ход 1–2 раза в день. Действие начинается через несколько минут и продолжается в течение нескольких часов.

Назальный гель применяют у взрослых и детей старше 7 лет 3–4 раза в день.

■ Нафазолин

Нафазолин (Naphazoline)

Многие производители 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 5, 10 и 20 мл

Нафтизин (Naphthyzin)

Многие производители 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Санорин (Sanorin)

0,1 % назальная эмульсия: флакон 10 мл
Ivax 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл
0,1 % назальный спрей: флакон 10 мл

Комбинированный препарат с антигистаминным средством; см. стр. 375.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

При рините взрослым назначают по 1–2 капли 0,05–0,1 % раствора в каждый носовой ход 2–3 раза в день, детям старше 1 года — по 1–2 капли 0,05 % раствора в каждый носовой ход. Курс лечения не должен превышать 1 неделю у взрослых и 3 суток — у детей.

Назальный спрей применяют 2–3 раза в день с интервалом не менее 4 ч.

При носовом кровотечении вводят в полость носа тампон, смоченный 0,05 % раствором.

■ Оксиметазолин

Африн (Afrin)

Schering-Plough 0,05 % назальный спрей: флакон 20 мл

Називин (Nasivin)

Merck 0,025 и 0,5 % капли в нос: флакон 10 мл

Назол (Nazol)

Sagmel 0,05 % назальный спрей: флакон 15 и 30 мл
Advance — 0,05 % назальный спрей с добавлением камфоры, ментола, масла эвкалипта: флакон 30 мл

Нозакар (Nozacare)

Pharmasare 0,05 % назальный спрей: флакон 15 мл

Оксиметазолин (Oxymetazoline)

Многие производители 0,01, 0,025 и 0,05 % капли в нос: флакон 15, 20, 25 и 30 мл

Фазин (Fazin)

Four 0,05 % капли в нос: флакон 30 мл

Фервекс назальный спрей (Fervex nasal spray)

UPSA 0,05 % назальный спрей: флакон 14,8 мл

Дозировка и применение

Назальный спрей ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2–3 впрыскивания в каждый носовой ход, детям

6–12 лет — 1 впрыскивание. Продолжительность действия составляет 10–12 ч. Повторную ингаляцию проводят не ранее, чем через 12 ч. Длительность применения — не более 3 суток.

Капли в нос ▶

Назначают взрослым и детям старше 6 лет по 2–3 капли 0,05 % раствора в каждый носовой ход 2 раза в день, детям 2–6 лет — по 2–3 капли 0,025 % раствора в каждый носовой ход 2 раза в день.

■ Тетризолин

Тизин (Tyzine)

Pfizer 0,05 и 0,1 % капли в нос: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 2–4 капли 0,1 % раствора, детям 2–6 лет — по 2–3 капли 0,05 % раствора в каждый носовой ход с интервалом не менее 3 ч.

■ Трамазолин + фенилэфрин

Адрианол (Adrianol)

Actavis Капли в нос для взрослых:
Трамазолин, 1,5 мг/мл
Фенилэфрин, 1 мг
Для детей:
Трамазолин, 0,5 мг/мл
Фенилэфрин, 0,5 мг

Комбинация двух симпатомиметиков.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают по 2–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

Капли для взрослых назначают взрослым и детям старше 5 лет по 1–3 капли в каждый носовой ход 4 раза в сутки.

Капли для детей назначают детям в возрасте от 1 до 5 лет по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки, детям до 1 года — по 1 капле в каждый носовой ход за 30 мин до кормления.

■ Фенилэфрин

Назол бэби (Nazol baby)

Sagmel 0,125 % капли в нос: флакон 5, 10, 15 и 30 мл

Назол кидс (Nazol kids)

Sagmel 0,25 % назальный спрей: флакон 15 мл

Дозировка и применение

Назол бэби ▶

Детям в возрасте от 1 года до 2 лет назначают по 1–2 капли в каждый носовой ход, 2–6 лет — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч.

Назол kids ▶

Детям в возрасте от 2 до 6 лет назначают (под надзором взрослых) 1–2 дозы спрея или по 1–2 капли (перевернув флакон) в каждый носовой ход, не чаще, чем через каждые 6 часов.

Детям 6–12 лет — по 2–3 дозы спрея в каждый носовой ход, не чаще, чем каждые 4 часа. Продолжительность курса обычно не превышает 3 суток, при необходимости у детей старше 6 лет его увеличивают.

Антигистаминные средства, облегчающие носовое дыхание

Блокада H_1 -гистаминовых рецепторов оказывает противоаллергическое действие за счет снижения проницаемости капилляров и уменьшения экссудации. Интраназальное применение позволяет уменьшить местные проявления аллергии.

Показания

Аллергический ринит, поллиноз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Левокабастин не назначают при нарушении функции почек.

Применение во время беременности и в период лактации

Азеластин и левокабастин не назначают во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Местное: раздражение слизистой, сухость и заложенность носа, носовое кровотечение.

Системное действие: головная боль, головокружение, миалгия, фарингит, сонливость, кашель, одышка, тошнота.

■ Азеластин

Аллергодил (Allergodil)

Baxter Назальный спрей 0,14 мг/доза:
флакон 10 мл

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают взрослым и детям старше 6 лет по 1 ингаляции в каждый носовой ход 1–2 раза в день.

Не назначают детям младше 6 лет.

■ Левокабастин

Гистимет (Histimet)

Janssen-Cilag 0,05 % назальный спрей: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2 ингаляции в каждый носовой ход 2 раза в день (максимально до 4 раз в день).

Не назначают детям младше 12 лет.

■ Антазолин + нафазолин

Санорин-Аналергин (Sanorin-Analergin)

Ivax Капли в нос: флакон 10 мл:
Нафазолин, 2,5 мг
Антазолин, 50 мг

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым назначают по 2–3 капли в каждый носовой ход, детям старше 2 лет — по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

Не назначают детям младше 2 лет.

■ Диметинден + фенилэфрин

Виброцил (Vibrocil)

Novartis Капли в нос: флакон 15 мл:
Фенилэфрин, 2,5 мг/мл
Диметинден, 0,25 мг/мл
Назальный спрей:
Фенилэфрин, 2,5 мг/мл
Диметинден, 0,25 мг/мл
Гель в тубе 12 г:
Фенилэфрин, 2,5 мг/г
Диметинден, 0,25 мг/г

Дозировка и применение

Капли в нос ▶

Применяют 3–4 раза в день, доза у новорожденных по 1 капле в каждый носовой ход, у детей 1–6 лет — по 1–2 капли, у детей старше 6 лет и взрослых — по 3–4 капли.

Назальный спрей ▶

Детям старше 6 лет и взрослым по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

Гель назальный ▶

Наносят детям старше 6 лет и взрослым 3–4 раза в день.

Курс лечения — до 2 недель.

Холинолитические средства

■ Ипратропий

Ринатек (Rinatec)

Boehringer 0,03 % назальный спрей 21 мкг/
доза: флакон 180 доз

Оказывает подсушивающее действие на слизистую оболочку носа за счет блокады М-холинорецепторов. Действие начинается через 5 мин после применения, достигает максимума через 1–4 ч и длится 4–8 ч.

Применение при бронхиальной астме см. стр. 403.

Показания

Круглогодичный аллергический и неаллергический ринит.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при закрытоугольной глаукоме и обструкции мочевыводящих путей.

Не назначают детям младше 12 лет.

Побочные действия

Сухость, эпистаксис.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2 ингаляции в каждый носовой ход 2–3 раза в день.

Назальные глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды при интраназальном применении оказывают местное противовоспалительное и противоаллергическое действие, при этом почти не всасываются в кровь и не оказывают значительного системного эффекта. Превышение рекомендуемых доз может привести к развитию значимых системных побочных действий.

Клинический эффект развивается спустя несколько дней после начала лечения. Для улучшения эффективности в первые 2–3 дня лечения перед применением назальных стероидов можно назначать ингаляции вазоконстрикторов. При длительном лечении следует контролировать состояние слизистой оболочки носа.

Показания

- Сезонный или аллергический ринит (используют для облегчения симптомов).
- Профилактика рецидива полипоза носа после хирургического лечения — **беклометазон** (это может относиться к другим назальным глюкокортикоидам).

Противопоказания

Гиперчувствительность, геморрагические диатезы, повторные носовые кровотечения, беременность (особенно I триместр), лактация (грудное вскармливание следует прекратить).

Безопасность применения назальных глюкокортикоидов у детей младше 6 лет не установлена (для **флутиказона** — младше 4 лет, **мометазона** — младше 3 лет).

Предупреждение

Инфекционно-воспалительные заболевания полости носа и придаточных пазух при назначении соответствующей (в т. ч. антибактериальной) терапии не являются противопоказанием для применения назальных глюкокортикоидов. Соблюдают особую осторожность при наличии активного туберкулезного процесса, нелеченных грибковых, бактериальных или системных вирусных инфекций, а также при герпетическом поражении глаз. Избегают применения назальных глюкокортикоидов при ветряной оспе и кори.

Не следует назначать назальные глюкокортикоиды пациентам, недавно перенесшим повреждение носа или оперативное вмешательство в области носа, т. к. они нарушают репаративные процессы.

Побочные действия

Раздражение, покалывание в носу, чихание, кровянистые выделения из носа, обострение аллергического ринита и экземы, кандидоз носа или глотки (может потребоваться отмена препаратов).

Системное действие: снижение функции коры надпочечников, расстройство менструального цикла, остеопороз, катаракта, глаукома, задержка роста у детей. Одновременное назначение назальных глюкокортикоидов и системная гормонотерапия повышает вероятность угнетения функции коры надпочечников.

Взаимодействие с другими препаратами

Осторожно комбинируют **флутиказон** и **кетоконазол** (и другие ингибиторы цитохрома P450).

■ Беклометазон

Альдецин (Aldecin)

Schering-Plough Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 200 доз

Беконазе (Beconase)

Glaxo Назальный спрей 50 мкг/доза: флакон 200 доз

Гнадион (Gnadiol)

Pliva Назальный спрей 50 мкг/доза: флакон 200 доз

Насобек (Nasobec)

Ivax Назальный спрей 50 мкг/доза: флакон 100 и 180 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки; поддерживающая доза составляет по 1–2 ингаляции 2 раза в день. Максимальная суточная доза для взрослых и подростков старше 12 лет — 20 доз (1 мг), детей 6–12 лет — 10 доз (0,5 мг).

Возможно одновременное применение аэрозоля интратрахеально и назального спрея, но без суммарного превышения максимальной суточной дозы.

■ Будесонид

Ринокорт (Rhinocort)

AstraZeneca Назальный спрей 32 мкг/доза: флакон 200 доз

Тафен Назаль (Tafen Nasal)

Lek Назальный спрей 50 мкг/доза: флакон 200 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день (или по 4 дозы в каждый носовой ход 1 раз в день). Общая суточная

доза не должна превышать 250 мкг. По достижении клинического эффекта дозу уменьшают до минимально эффективной (дозу рекомендуют снижать через каждые 2–4 недели; при возобновлении симптомов заболевания дозу повышают). При отсутствии эффекта в течение 3 недель лечения препарат следует отменить.

■ Триамцинолон

Назакорт (Nasacort)

Aventis Назальный спрей 55 мкг/доза:
флакон 100 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2 ингаляции в каждый носовой ход 1 раз в день. При необходимости дозу повышают вдвое. У некоторых пациентов может потребоваться поддерживающее лечение по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в день.

Детям 6–12 лет назначают по 1 ингаляции в каждый носовой ход 1 раз в день. По достижении эффекта дозу уменьшают до минимально эффективной.

■ Флунисолид

Синтарис (Syntaris)

Ivax Назальный спрей 25 мкг/доза:
флакон 200 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают взрослым по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день (суточная доза 200 мкг). Возможно повышение дозы до 300 мкг/сутки (по 2 дозы в каждый носовой ход 3 раза в день). Максимальная суточная доза — 400 мкг.

Детям 6–14 лет назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день или по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день (150–200 мкг/сутки). Максимальная суточная доза — 200 мкг.

При отсутствии эффекта в течение 3 недель препарат следует отменить.

■ Флутиказон

Фликсоназе (Flixonase)

Glaxo Назальный спрей 50 мкг/доза:
флакон 120 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в день (лучше утром), в редких случаях — 2 раза в день. Максимальная суточная доза — по 4 дозы в каждый носовой ход. Действие проявляется через 3–4 суток после начала лечения.

Детям 4–12 лет назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в день. Максимальная суточная доза — по 2 дозы в каждый носовой ход.

■ Мометазон

Назонекс (Nazonex)

Schering-Plough Назальный спрей 50 мкг/доза:
флакон 120 доз

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 2 ингаляции в каждый носовой ход 1 раз в день (общая доза составляет 200 мкг). Действие развивается через 12 ч после начала лечения. При необходимости дозу можно увеличить вдвое. Поддерживающая доза — 100 мкг (по 1 ингаляции в каждый носовой ход) 1 раз в день.

Детям 3–12 лет назначают только для лечения сезонного или круглогодичного ринита по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в день (общая суточная доза — 100 мкг).

Назальные стабилизаторы мембран тучных клеток

■ Кромоглицево́вая кислота (кромогликат, кромолин)

Антиринол (Antirinol)

Grand Medical 2 % назальный спрей: флакон 26 мл

Ифирал (Ifiral)

Unique 2 % капли в нос: флакон 5 мл

Кромогексал (Cromohexal)

Hexal Назальный спрей 2,8 мг/доза:
флакон 15 мл (107 доз)

Кромоглин (Cromoglin)

Merckle Назальный спрей 2,8 мг/доза:
флакон 15 мл (107 доз)

Кромосол (Cromosol)

ICN Назальный спрей 2,6 мг/доза:
флакон 190 доз

Стабилизатор мембран тучных клеток, блокирует поступление в тучные клетки кальция и препятствует их дегрануляции и высвобождению из них гистамина и других биологически активных веществ, в том числе лейкотриенов.

При сезонном рините эффективнее применять препарат до встречи с потенциальным аллергеном.

При круглогодичном аллергическом рините в начальный период лечения может потребоваться одно-временное назначение **антигистаминных средств**.

Показания

Лечение и профилактика аллергического ринита. Лечение бронхиальной астмы см. стр. 393.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения у детей младше 6 лет не установлена.

Осторожно назначают во время беременности (особенно в I триместре), грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Побочные действия

Раздражение слизистой оболочки, ощущение покалывания и жжения в носу, чихание, нарушение вкуса, головная боль.

Дозировка и применение

Назальный спрей ▶

Назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 3–6 раз в день с регулярным интервалом 4–6 ч. Максимальный эффект может проявиться через 1–2 недели лечения. Перед ингаляцией необходимо прочистить носовой ход.

Капли в нос ▶

Взрослым назначают по 3–4 капли раствора в каждый носовой ход через 4–6 ч, детям по 1–2 капли каждые 6 ч. Курс лечения — 4 недели.

Глава 49

Антигистаминные средства

Антигистаминными средствами называют обратимые конкурентные антагонисты гистамина в отношении H_1 -рецепторов. Они, как правило, не предотвращают высвобождение гистамина и не нарушают уже состоявшуюся связь с рецептором. Антигистаминное действие включает устранение спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей, сосудов и кишечника, снижение проницаемости капилляров и уменьшение отека, гиперемии и зуда, а также уменьшение гистамин-индуцированной стимуляции секреции некоторых экзокринных желез (слезотечения, слюноотечения). Таким образом, антигистаминные средства нашли широкое применение для облегчения течения аллергических реакций.

Антигистаминные средства делят на 2 группы (поколения). **Препараты I поколения**, кроме антигистаминного эффекта, обладают иными фармакологическими свойствами (антисеротониновым, антихолинергическим, симпатолитическим эффектом). Частично это обусловлено близостью строения гистамина к другим естественным медиаторам (адреналину, серотонину, ацетилхолину). К наиболее частым побочным действиям антигистаминных средств I поколения относят угнетение или стимуляцию ЦНС, холинолитические и α -адреноблокирующие эффекты.

Некоторые антигистаминные препараты I поколения применяют в качестве средств для лечения мигрени (**ципрогептадин**), снотворных: **доксиламин**, стр. 48; а также **дифенгидрамин** (димедрол) и **прометазин**; транквилизаторов: **гидроксизин**, стр. 55; противорвотных: **прометазин**, **гидроксизин**, **дифенгидрамин** (димедрол), а также **дименгидринат**, **меклозин** и **моксастин**, см. стр. 109) и для премедикации к анестезии (см стр. 151).

Селективные **антигистаминные средства II поколения** в терапевтических дозах не проникают в ЦНС, действуют в области периферических рецепторов, обладают высокой избирательностью действия в отношении H_1 -рецепторов и вызывают значительно меньше побочных действий, чем препараты I поколения.

Антигистаминные средства для интраназального применения см. стр. 375, применяемые в офтальмологической практике — стр. 914.

Фармакотерапевтические показатели некоторых антигистаминных средств представлены в таблице 49–1 на стр. 379.

Селективные антигистаминные средства

Селективные антигистаминные средства (II поколения) в меньшей степени, чем неселективные сред-

Таблица 49–1. Фармакотерапевтические свойства некоторых антигистаминных средств (*Drug: Facts and Comparisons, 1999*, с изменениями)

| Препарат | Разовая доза (для взрослых), мг | Интервал между приемами, ч | Седативный эффект | Антигистаминная активность | Антихолинергическая активность | Противорвотное действие |
|---|---------------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Неселективные антигистаминные средства (I поколение) | | | | | | |
| <i>Этаноламины</i> | | | | | | |
| Дифенгидрамин (димедрол) | 25–50 | 6–8 | +++ | + / ++ | +++ | ++ / +++ |
| Клемастин (тавегил) | 1 | 12 | ++ | + / ++ | +++ | ++ / +++ |
| <i>Этилендиамины</i> | | | | | | |
| Трипеленамин ¹ | 25–50 | 4–6 | ++ | + / ++ | ± | nd |
| <i>Алкиламины</i> | | | | | | |
| Хлорфенамин ² | 4 | 4–6 | + | ++ | ++ | nd |
| <i>Фенотиазины</i> | | | | | | |
| Прометазин (дипразин, пипольфен) | 12,5–25 | 6–24 | +++ | +++ | +++ | ++++ |
| <i>Пиперазины</i> | | | | | | |
| Гидроксизин | 25–100 | 4–8 | +++ | ++ / +++ | ++ | +++ |
| <i>Пиперидины</i> | | | | | | |
| Ципрогептадин | 4 | 8 | + | ++ | ++ | nd |
| <i>Фталазинон</i> | | | | | | |
| Азеластин ³ | 0,5 | 12 | ± | ++ / +++ | ± | nd |
| Селективные периферические антигистаминные средства (II поколение) | | | | | | |
| <i>Пиперазин</i> | | | | | | |
| Цетиризин | 5–10 | 24 | ± | ++ / +++ | ± | nd |
| <i>Пиперидины</i> | | | | | | |
| Астемизол | 10 | 24 | ± | ++ / +++ | ± | nd |
| Фексофенадин | 60 | 12 | ± | nd | ± | nd |
| Лоратадин | 10 | 24 | ± | ++ / +++ | ± | nd |

++++ — очень высокая активность, +++ — высокая, ++ — умеренная, + — низкая, ± — активность низкая или отсутствует, nd — данных нет.

¹Сходен по химической структуре с **хлоропирамин**ом (хлортрипеленамином, супрастином).

²Входит в состав комбинированных препаратов против простуды.

³Назальный спрей — см. *Средства, облегчающие носовое дыхание* (стр. 375).

ства, оказывают седативное и М-холинолитическое действие, а также практически не усиливают угнетение ЦНС, вызванное алкоголем и другими веществами.

В настоящее время **астемизол** и **терфенадин** во многих странах изъяты из продажи из-за наличия не менее эффективных, но более безопасных средств (астемизол и терфенадин могут вызвать тяжелые побочные действия, в частности, удлинять интервал QT на ЭКГ и вызывать опасную желудочковую тахикардию типа «пируэт», которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков).

Новое направление — введение в клиническую практику активных метаболитов уже известных препаратов, что повышает их безопасность: **дезоратадина** (метаболит лоратадина), **фексофенадина** (метаболит

терфенадина), **цетиризина** (метаболит гидроксизина); иногда их выделяют в группу препаратов III поколения. Разработан также новый препарат — левовращающий изомер цетиризина **левоцетиризин**.

Показания

Аллергический ринит (в т. ч. осложнившийся бронхиальной астмой), аллергический конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит, зудящие дерматозы, профилактика аллергических реакций.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Акривастатин — выраженная почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия.

Левоцетиризин — выраженная почечная недостаточность.

Применение во время беременности и в период лактации

Аквивастатин, дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, цетиризин и эбастин не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Фексофенадин применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Применение у детей

Аквивастатин — безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

Дезлоратадин, лоратадин и цетиризин — не применяют у детей младше 2 лет.

Левоцетиризин, фексофенадин и эбастин — не применяют у детей младше 6 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: бессонница, головокружение, головная боль, слабость, усталость, сонливость (в основном, в начале лечения), *редко* — возбуждение, судороги, парестезии.

Со стороны ЖКТ: диспептические явления, сухость слизистых оболочек, тошнота, рвота, повышение аппетита, подъем уровня трансаминаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, колебания артериального давления.

Другие: гриппоподобные симптомы, аллергические реакции.

Лоратадин — дисменорея, меноррагия, боль в молочных железах, снижение либидо.

Взаимодействие с другими препаратами

Противогрибковые препараты из группы азолов, макролиды и хинин снижают скорость биотрансформации **лоратадина** и **эбастина** в организме и повышают риск развития побочных действий.

Лоратадин снижает содержание в крови *эритромицина* (на 15 %).

Эритромицин и *кетоконазол* повышают концентрацию **фексофенадина** в крови (но усиления побочных эффектов отмечено не было).

■ Аквивастатин

Семпрекс (Semprex)

Glaxo Капсулы 8 мг

Производное пирролидинилпипридинов с умеренным холинолитическим и слабым седативным действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 капсуле 3 раза в день.

■ Дезлоратадин

Эриус (Aerius)

Schering-Plough Таблетки 5 мг
Сироп 0,5 мг/мл: флакон 60 и 120 мл

Фармакологически активный метаболит лоратадина с длительным антигистаминным действием без седативного эффекта.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет в дозе 5 мг 1 раз в сутки.

Детям 2–5 лет назначают (в виде сиропа) 1,25 мг (2,5 мл сиропа)/сутки на 1 прием, 6–11 лет — 2,5 мг(5 мл)/сутки на 1 прием.

■ Левоцетиризин

Ксизал (Xyzal)

UCB Таблетки 5 г
Сироп 5 мг/мл: флаконы 10 и 20 мл

Левовращающий изомер цетиризина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 6 лет в дозе 5 мг 1 раз в сутки.

■ Лоратадин

Веро-лоратадин (Vero-loratadine)

Верофарм Таблетки 10 мг

Кларготил (Clargotil)

Gedeon Richter Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 120 мл

Кларидол (Claridol)

Shreya Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл

Кларисенс (Clarisens)

ICN Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл

Кларистин (Claristine)

Pharmacare Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 120 мл

Кларитин (Claritine)

Schering-Plough Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 120 мл

Кларифер (Clarifer)

Ферейн Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл

Кларотадин (Clarotadin)

Акрихин Таблетки 10 мг
Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл

Ломилан (Lomilan)

Lek Таблетки 10 мг
Суспензия внутрь 5 мг/5 мл: флакон 120 мл

| | |
|--|---|
| Лоратин (Loratine) <i>Terpol</i> | Таблетки 10 мг Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл |
| Лоридин (Loridin) <i>Cadila</i> | Таблетки 10 мг Суспензия внутрь 5 мг/5 мл: флакон 30 и 100 мл |
| Тирлор (Tirlor) <i>Biochemie</i> | Таблетки 10 мг |
| Эролин (Erolin) <i>Egis</i> | Таблетки 10 мг Сироп 5 мг/5 мл: флакон 100 мл |

Входит в состав комбинированного препарата для лечения ОРВИ Клариназе (см. таблицу 47–2 на стр. 370).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают до еды взрослым и подросткам старше 12 лет (с массой тела более 30 кг) в дозе 10 мг 1 раз в день, детям 2–12 лет — 5 мг 1 раз в день.

При почечной или печеночной недостаточности принимают по 10 мг через день.

■ Фексофенадин

| | |
|--|---------------------------|
| Алтива (Altiva) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 120 и 180 мг |
| Телфаст (Telfast) <i>Aventis</i> | Таблетки 30, 120 и 180 мг |

Фармакологически активный метаболит терфенадина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают 120 мг (при аллергическом рините) или 180 мг (при хронической крапивнице) 1 раз в день.

Детям 6–11 лет назначают по 30 мг 2 раза в день.

■ Цетиризин

| | |
|---|--|
| Аллеркапс (Allercaps) <i>Минскинтеркапс</i> | Капсулы 5 и 10 мг |
| Аллерцет (Allercet) <i>Unichem</i> | Таблетки 10 мг |
| Амертил <i>Биофарм</i> | Таблетки 10 мг |
| Зиртек (Zyrtec) <i>Pliva</i> | Таблетки 10 мг 1 % р-р внутрь: флакон 10 мл |
| Летизен (Letizen) <i>KPKA</i> | Таблетки 10 мг |
| Парлазин (Parlazin) <i>Egis</i> | Таблетки 10 мг |
| Теларикс (Telarix) <i>Pharmascare</i> | Таблетки 10 мг |
| Цетиринакс (Cetirinax) <i>Balkanpharma</i> | Таблетки 10 мг |
| Цетрин (Cetrine) <i>Dr.Reddys</i> | Таблетки 10 мг |

Активный метаболит гидроксизина с сильным антиаллергическим действием.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет — 10 мг 1 раз в сутки, детям 6–12 лет — 5–10 мг 1 раз в день.

При нарушении функции почек дозу снижают вдвое.

■ Эбастин

| | |
|--|--|
| Кестин (Kestine) <i>Aventis, Nycomed</i> | Таблетки 10 и 20 мг Сироп 1 мг/мл: флакон 60 и 120 мл |
|--|--|

Производное пиперидина без холинолитической и седативной активности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 15 лет назначают в дозе 10–20 мг 1 раз в сутки.

Детям в возрасте от 6 до 11 лет препарат назначают 5 мг ($1/2$ таблетки или в виде сиропа) 1 раз в сутки, в возрасте 12–15 лет — 10 мг 1 раз в сутки. После приема препарата в течение 5 суток действие продолжается еще в течение 72 ч (за счет активных метаболитов).

Неселективные антигистаминные средства

Внимание! Применения неселективных (седативных) антигистаминных средств избегают у пациентов, деятельность которых требует повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

■ Димебон

| | |
|--|----------------------|
| Димебон (Dimebone) <i>Органика</i> | Таблетки 2,5 и 10 мг |
|--|----------------------|

Блокатор H_1 -гистаминовых, серотониновых и M -холинорецепторов, оказывает седативное и местно-анестезирующее действие.

Показания

Аллергические заболевания, зудящие дерматозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Онемение слизистой рта, угнетение ЦНС.

Дозировка и применение**Внутрь**

Взрослым назначают по 10–20 мг 2–3 раза в день, детям — по 2,5 мг 2–3 раза в день. Курс лечения составляет 5–12 суток.

■ Диметинден**Фенистил (Fenistil)**

| | |
|-----------------|--|
| <i>Novartis</i> | 0,1 % р-р внутрь: флакон 20 мл (1 мг/1 мл = 20 капель) 24 — капсулы ретард 4 мг 0,1 % гель в тубе 30 г |
|-----------------|--|

Антигистаминное средство с противоаллергическим и противозудным действием. Не оказывает противорвотного эффекта. Назальный препарат с **фенилэфрином** см. стр. 375.

Показания

Аллергический заболевания, зудящие дерматозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, нарушения мочеиспускания.

Капли внутрь не применяют при хронических обструктивных заболеваниях легких, капсулы ретард — при бронхиальной астме.

Не назначают в I триместре беременности (в дальнейшем используют по строгим показаниям), грудное вскармливание следует прекратить.

Не применяют у новорожденных до 1 месяца (капсулы ретард — у детей младше 12 лет).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, возбуждение, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота, сухость во рту.

Другие: отеки, мышечные спазмы, кожная сыпь, расстройства дыхания.

Взаимодействие с другими препаратами

Диметинден потенцирует действие веществ, вызывающих депрессию ЦНС (в т. ч. *алкоголя*).

Трициклические антидепрессанты и холинолитики повышают риск развития холинолитических побочных действий.

Ингибиторы МАО усиливают холинолитическое и седативное действие, вызываемое диметинденом (совместного применения следует избегать).

Дозировка и применение**Внутрь**

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 20–40 капель 3 раза в день; пациентам, склонным к сонливости, рекомендуют асимметричное распределение препарата (20 капель утром и 40 — на ночь).

У детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет суточная доза составляет 100 мкг/кг на 3 приема.

Фенистил 24 назначают только взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 капсуле 1 раз в день. Продолжительность лечения не должна превышать 25 суток.

Местно

Наносят гель 2–4 раза в день.

■ Дифенгидрамин (димедрол)**Димедрол (Dimedrolum)**

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 20, 30, 50 и 100 мг 1 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл Суппозитории 5, 10, 15 и 20 мг |
|-----------------------------|---|

Оказывает антиаллергическое действие путем блокады H_1 -гистаминорецепторов. Кроме того, проникает в ЦНС, оказывает холинолитическое, седативное (полагают, за счет блокады H_3 -гистаминовых рецепторов), противорвотное (при головокружении вестибулярного генеза) и противокашлевое действие. Вызывает умеренное местноанестезирующее действие.

Показания

- Аллергические реакции немедленного типа (крапивница, сенная лихорадка, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, трансфузионные реакции, дополнительное средство при анафилаксии), аллергический и вазомоторный ринит.
- Аллергический конъюнктивит (местно в виде капель).
- Зудящие дерматозы (местно в виде мази).
- Расстройства сна (в виде монотерапии или в сочетании со снотворными).
- Премедикация к анестезии, потенцирование обезболивания (позволяет снизить потребность в наркотических анальгетиках); см. стр. 151.
- Паркинсонизм (у пожилых пациентов, которые плохо переносят другие, более мощные средства, в тяжелых случаях, а также в комбинации с центральными холинолитиками).
- Морская и воздушная болезнь, болезнь Меньера, рвота беременных.
- Сухой непродуктивный кашель.
- Лучевая болезнь (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (глаукома, задержка мочеиспускания, хронические обструктивные заболевания легких и бронхиальная астма, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки).

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (в I триместре беременности соблюдают особую осторожность: возможно, существует связь с незаращением неба); назначение незадолго до родов может привести к развитию у ребенка ге-

нерализованного тремора и поноса через несколько дней после рождения, а также проявлений абстиненции. Грудное вскармливание следует прекратить.

Избегают применения у новорожденных (особенно недоношенных).

Побочные действия

Кратковременное онемение слизистой рта (за счет местноанестезирующего действия), сонливость, слабость, расстройство внимания, нарушение координации, повышенная возбудимость (у детей), *редко* — головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота.

При подкожном введении возможно раздражение местных тканей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 25–50 мг через каждые 4–8 ч.

Детям до 1 года назначают по 2–5 мг, 2–5 лет — по 5–15 мг, 6–12 лет — по 15–30 мг на прием.

В качестве снотворного взрослым и подросткам старше 12 лет назначают 50 мг на ночь.

Для профилактики морской или воздушной болезни принимают дозу за 30 мин до путешествия, повторяют прием с едой и на ночь.

При сухом непродуктивном кашле назначают взрослым по 25 мг через каждые 4 ч (не более 150 мг/сутки), детям 6–12 лет — по 12,5 мг через каждые 4 ч (не более 75 мг/сутки), 2–6 лет — по 6,25 мг через каждые 4 ч (не более 25 мг/сутки).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно взрослым по 10–50 мг (до 100 мг), внутривенно — по 20–50 мг. Суточная доза составляет 400 мг.

Детям до 1 года назначают 2–5 мг на одну инъекцию, в возрасте от 2 до 5 лет — 5–15 мг, 6–12 лет — 15–30 мг.

При аллергическом конъюнктивите и зудящем дерматозе возможно местное применение.

Ректально ▶

Назначают детям по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки: младше 3 лет — 5 мг, 3–4 года — 10 мг, 5–7 лет — 15 мг, 8–14 лет — 20 мг.

■ Клемастин

Бравегил (Bravegyl)

Брынцалов 0,1 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Клемастин (Clemastin)

Balkanpharma Таблетки 1 мг

Ривтагил (Rivtagyl)

Rivopharm Таблетки 1 мг

Тавегил (Tavegyl)

Novartis, Egis Таблетки 1 мг
Сироп 0,67 мг/5 мл: флакон 60 и 100 мл
0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл

Обладает H_1 -гистаминоблокирующей, холинолитической и седативной активностью.

Показания

- Аллергические реакции немедленного типа, аллергический и вазомоторный ринит.
- Аллергический конъюнктивит.
- Зудящие дерматозы.
- Премедикация к анестезии (см. стр. 151).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (глаукома, задержка мочеиспускания, хронические обструктивные заболевания легких и астма, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки).

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Не применяют у детей до 1 года.

Побочные действия

Сонливость, головная боль, тошнота, рвота, сухость во рту, боли в эпигастрии, кожные высыпания, *редко после внутривенного введения* — одышка, шок.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие ингибиторов МАО, седативных, снотворных средств и алкоголя.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 мг 2 раза в день, в тяжелых случаях — до 6 мг/сутки.

Детям 3–6 лет назначают по 0,5 мг 2 раза в день, 6–12 лет — по 0,5–1 мг 2 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 2 мг, детям — 0,03–0,05 мг/кг.

■ Мебгидролин

Диазолин (Diazolin)

Многие производители Драже 50 и 100 мг

Оказывает антигистаминное действие без значительного влияния на ЦНС и вегетативные ганглии, обладает слабо выраженным холинолитическим действием.

Показания

Аллергический ринит и конъюнктивит, крапивница, зудящие дерматозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, воспалительные заболевания ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Раздражение слизистой желудка, сухость во рту, тошнота, рвота, запор, нарушение мочеиспускания, нечеткость зрения, *при использовании высоких доз* — сонливость, замедление реакции, *у детей* — повышенная возбудимость, раздражительность, тремор, расстройство сна.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 50–100–200 мг 1–2 раза в день, детям — по 20–50 мг 1–3 раза в день.

■ Меквитазин

Прималан (Primalan)

Pierre Fabre Таблетки 5 и 10 г

Производное фенотиазина с противоаллергическим, противозудным и противоотечным действием. Вызывает умеренный холинолитический эффект.

Показания

Аллергический ринит и конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к фенотиазинам), закрытоугольная глаукома, нарушение мочеиспускания и одновременный прием *ингибиторов MAO*.

Осторожно назначают при печеночной недостаточности, эпилепсии и склонности к судорогам.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 6 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: сонливость, головная боль, усталость, эмоциональная лабильность (у пожилых и детей).

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия.

Взаимодействие с другими препаратами

Атропин, трициклические антидепрессанты, холинолитические противопаркинсонические средства, миотропные спазмолитики, дизопирамид и другие производные фенотиазина усиливают побочные действия меквитазина.

Меквитазин усиливает действие антигипертензивных средств и веществ, угнетающих ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 5 мг 2 раза в день или 10 мг 1 раз в день (на ночь). Для детей 6–12 лет доза составляет: при массе тела менее 30 кг — 5 мг/сутки на 1–2 приема, с

массой тела более 30 кг — 7,5 мг/сутки на 1 (на ночь) или 2 приема (2,5 мг утром и 5 мг на ночь).

■ Прометазин (дипразин)

Пипольфен (Pipolphen)

Egis Драже 25 мг
2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Производное фенотиазина с антигистаминным, седативным, противорвотным, анксиолитическим, антипсихотическим и снотворным действием.

Входит в состав комбинированного препарата для лечения ОРВИ Колдрекс найт (см. таблицу 47–2 на стр. 369).

Показания

- Трансфузионные аллергические реакции, вспомогательная терапия при анафилаксии, аллергический и вазомоторный ринит, аллергический конъюнктивит.
- Невроз, психотические расстройства, сопровождающиеся нарушением сна, алкогольный делирий.
- Невралгия, мигрень, хорея, ятрогенные экстрапирамидные расстройства.
- Укачивание, тошнота и рвота, болезнь Меньера.
- Премедикация к анестезии (см. стр. 151), потенцирование обезболивания во время и после операции и во время родов (позволяет снизить потребность в наркотических анальгетиках).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к фенотиазинам), эпилепсия, ночное апноэ, кома, а также высокая концентрация в крови веществ, угнетающих ЦНС (алкоголя, седативных и гипнотических средств, барбитуратов, общих анестетиков, наркотиков).

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (обструктивное поражение ЖКТ, задержка мочеиспускания, закрытоугольная глаукома).

Осторожно применяют у пожилых, пациентов с угнетением функции костного мозга (существует опасность лейкопении и агранулоцитоза) и при повышенной чувствительности к сульфитам. Дозу уменьшают также при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушении функции печени.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Безопасность применения во время беременности не установлена. Избегают назначения в I триместре беременности, во II триместре назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; не назначают в III триместре (описано развитие судорог у новорожденных).

Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Не применяют у детей до 2 месяцев.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия при внутривенном введении, артериальная гипертензия.

Со стороны ЖКТ: запор, тошнота, рвота, холестаз.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Другие: анестезия и сухость в глотке, во рту, в носу, нарушение аккомодации, затрудненное болезненное мочеиспускание, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие веществ, угнетающих ЦНС, при комбинированном применении дозу наркотика уменьшают на $1/4$ – $1/2$, барбитуратов — на $1/2$. *Барбитураты* ускоряют метаболизм и выведение прометазина.

При приеме вместе с *трициклическими антидепрессантами* наблюдается усиление седативного и холинолитического действий. При назначении вместе с *ингибиторами MAO* возможен гипертонический криз и экстрапирамидные расстройства, при приеме с *симпатомиметиками* — тахикардия и аритмия.

β -*Блокаторы* уменьшают антигистаминные эффекты прометазина.

При избыточно высокой концентрации препарата в крови *адреналин* может усугубить имеющуюся гипотензию.

Дозировка и применение

Внимание! При случайном внутриартериальном введении возможно развитие гангрены конечности.

При аллергии ▶

Внутримышечно вводят 25 мг, при необходимости повторяют введение через 2 ч.

Внутрь и ректально — 25 мг каждый вечер перед сном или по 12,5 мг 4 раза в день.

В качестве седативного ▶

Внутримышечно вводят 25 мг на ночь.

Внутрь и ректально назначают по 25–50 мг каждый вечер перед сном.

В качестве противорвотного ▶

Вводят внутримышечно и внутривенно взрослым по 12,5–25 мг не чаще, чем через каждые 4 ч. Детям вводят внутримышечно по 0,5–1 мг/кг 3–5 раз в день, доза для внутривенного введения — 0,15–0,3 мг/кг.

Внутрь и ректально назначают взрослым по 12,5–25 мг через каждые 4–6 ч, детям старше 2 лет — по 0,25–0,5 мг/кг через каждые 4–6 ч.

При укачивании ▶

Внутрь и ректально назначают по 25 мг 2 раза в день, начинают прием за 30–60 мин до путешествия.

■ Сехифенадин

Гистафен (Histafen)

Olainfarm Таблетки 50 мг

Ослабляет действие медиаторов аллергии — гистамина и серотонина за счет блокады гистаминовых H_1 -рецепторов, снижения содержания гистамина в тканях (ускоряет его разрушение диаминоксидазой), а также блокады серотониновых $5-HT_1$ рецепторов. Незначительно проникает через ГЭБ и не усиливает угнетающее действие на ЦНС снотворных средств и алкоголя (но производитель рекомендует воздержаться от одновременного приема алкоголя и деятельности, требующей повышенного внимания).

Показания

Аллергический ринит и конъюнктивит, поллиноз, крапивница, отек Квинке, аллергические зудящие дерматозы, в т. ч. атопический дерматит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, бронхиальная астма, прием *ингибиторов MAO*.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Сухость во рту, боли в эпигастрии, диспепсия, усиление аппетита, *редко* — лейкопения, нарушение менструального цикла, учащение мочеиспускания, головная боль, сонливость, *при приеме высоких доз* — возбуждение, бессонница.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым не старше 70 лет по 50–100 мг 2–3 раза в день; курс 5–15 суток.

■ Хифенадин

Фенкарол (Phencarolum)

Многие производители Таблетки 10 и 25 мг

Антигистаминное средство без адренолитического и холинолитического действия. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает влияния на ЦНС. Иногда его относят к препаратам 2-го поколения.

Показания

Аллергические реакции и заболевания.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Несовместим с *алкоголем*.

Осторожно применяют при выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни, нарушении функции почек.

Не назначают в I триместре беременности.

Побочные действия

Сухость во рту, диспепсия, *редко* — сонливость.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 25–50 мг 3–4 раза в день в течение 10–20 суток. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Детям младше 3 лет назначают по 5 мг 2–3 раза в день, 3–7 лет — по 10 мг 2 раза в день, 7–12 лет — по 10–15 мг 2–3 раза в день.

■ Хлоропирамин

Субрестин (Subrestine)

Брынцалов Таблетки 25 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Супрастин (Suprastin)

Egis Таблетки 25 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Хлоропирамин (Chloropyramine)

Многие производители Таблетки 25 мг
2 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Блокирует H_1 -гистаминовые и М-холинолитические рецепторы, оказывает противоаллергическое, противозудное, седативное и снотворное действие. Обладает также умеренной периферической холинолитической и спазмолитической активностью.

Показания

- Аллергические реакции немедленного типа (крапивница, сывороточная болезнь, вазомоторный ринит, ангионевротический отек), в т. ч. лекарственная аллергия.
- Зудящие дерматозы, экзема, нейродермит, токсикодермия.
- Аллергический конъюнктивит.
- Премедикация к анестезии (см. стр. 151).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (глаукома, задержка мочеиспускания, хронические обструктивные заболевания легких и бронхиальная астма, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки), при лечении ингибиторами МАО.

Не используют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей до 1 месяца.

Побочные действия

Слабость, сонливость, головокружение, нарушение координации, тошнота, сухость во рту, боли в эпигастрии.

Взаимодействие с другими препаратами

β-Блокаторы снижают антигистаминную активность, *ингибиторы МАО* — увеличивают.

Одновременное применение *аналептиков* повышает риск развития судорог.

Трициклические антидепрессанты потенцируют холинолитическую активность, *вещества, угнетающие ЦНС* — седативную.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 25 мг 3–4 раза в день, детям 1–12 месяцев — по 6,25 мг ($\frac{1}{4}$ таблетки), 1–6 лет — по 8,33 мг ($\frac{1}{3}$ таблетки), 7–14 лет — по 12,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки) 2–3 раза в день.

Парентерально ▶

Взрослым вводят внутримышечно или внутривенно по 1,5–2 мл 2 % раствора.

■ Ципрогептадин

Перитол (Peritol)

Egis Таблетки 4 мг
Сироп 0,4 мг/мл: флакон 100 мл

Блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов с антисеротониновой активностью. Кроме того, обладает противозудным, холинолитическим и седативным действием, повышает аппетит, снижает гиперсекрецию АКТГ и СТГ.

Показания

- Аллергические заболевания (круглогодичный, сезонный и вазомоторный ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница, ангионевротический отек).
 - Анорексия, кахексия (в т. ч. ракового генеза).
 - Гипертиреоз.
 - Головная боль сосудистого происхождения, мигрень.
- Описано применение для лечения серотонинового синдрома (в т.ч. при передозировке антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нежелательность холинолитических эффектов (глаукома, аденома простаты и задержка мочеиспускания).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 6 месяцев.

Несовместим с алкоголем.

Побочные действия

Диспепсия, сонливость, артериальная гипотензия, головная боль, похолодание конечностей, зуд и гиперемия верхней половины туловища, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает эффекты снотворных, седативных средств, опиоидов и транквилизаторов. Одновремен-

ное назначение трициклических антидепрессантов может вызвать усиление М-холинолитического эффекта, а также угнетение ЦНС.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым по 4 мг 3–4 раза в день (до 20 мг/сутки, или 0,5 мг/кг/сутки).

Детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет назначают 0,4 мг/кг/сутки, 2–6 лет — 6 мг/сутки на 3 приема, старше 6 лет — по 4 мг 3 раза в день (не следует превышать суточную дозу 12 мг).

При хронической крапивнице взрослым назначают 6 мг/сутки на 3 приема (по 1/2 таблетки или 1 чайной ложке сиропа).

При остром приступе мигрени разовая доза для взрослых составляет 4 мг, при отсутствии эффекта повторяют прием в той же дозе через 30 минут. Не следует превышать дозу 8 мг за 6–8 ч.

Поддерживающая доза для профилактики приступов мигрени — по 4 мг 3 раза в день.

Другие средства с антигистаминной активностью

■ Кетотифен

| | |
|---|--|
| Астафен (Asthafen) <i>Torrent</i> | Таблетки 1 мг |
| Денерел (Denerel) <i>Medochemie</i> | Таблетки 1 мг Сироп 1 мг/5 мл: флакон 100 мл |
| Задитен (Zaditen) <i>Novartis, KRKA</i> | Таблетки 1 мг SRO — таблетки ретард 2 мг Сироп 1 мг/5 мл: флакон 100 мл |
| Зетифен (Zetifen) <i>Cadila</i> | Таблетки 1 мг |
| Кетасма (Ketasma) <i>Sun</i> | Таблетки 1 мг |
| Кетотифен (Ketotifen) <i>Многие производители</i> | Таблетки 1 мг Сироп 1 мг/5 мл: флакон 100 мл |

Тормозит высвобождение гистамина и других медиаторов (медленно действующей субстанции анафилаксии, лимфокинов) из тучных клеток, блокирует H_1 -гистаминорецепторы, подавляет накопление в дыхательных путях эозинофилов, вызываемое фактором активации тромбоцитов.

Терапевтический эффект развивается через 1–2 месяца лечения.

Показания

Бронхиальная астма (назначают для длительного лечения; может быть столь же эффективен, как и стабилизатор мембран тучных клеток **кромолин**).

Другие показания: сенная лихорадка, аллергический ринит, аллергический дерматит, мигрень.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, замедление психических реакций (обычно проходит в процессе лечения).

Со стороны ЖКТ: повышение аппетита, увеличение массы тела, сухость во рту, диспепсия.

Другие: тромбоцитопения, аллергические кожные реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие веществ, угнетающих ЦНС.

Комбинация с *противодиабетическими препаратами* повышает риск развития тромбоцитопении.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым по 1 мг 2 раза в день, при необходимости дозу можно увеличить вдвое (по 2 мг 2 раза в день). Таблетки ретард принимают 1 раз в день.

Детям 2–3 лет назначают по 1 мг 2 раза в день, 6 месяцев–3 года — по 0,5 мг 2 раза в день.

■ Фенспирид

| | |
|--|--|
| Эреспал (Erespal) <i>Servier</i> | Таблетки 80 мг Сироп 2 мг/мл: флакон 100 мл |
|--|--|

Противовоспалительное средство с преимущественным влиянием на дыхательные пути. Блокирует H_1 -гистаминные и α_1 -адренорецепторы, оказывает папавериноподобное спазмолитическое действие, снижает продукцию провоспалительных факторов (фактора некроза опухолей, цитокинов и производных арахидоновой кислоты).

Показания

- Воспалительные заболевания дыхательных путей (ринофарингит, отит, ларингит, синусит, трахеобронхит, бронхит).
- Бронхиальная астма (поддерживающее лечение).
- Респираторные явления при кори, коклюше и гриппе.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при аллергии на аспирин и другие НПВС, а также при сахарном диабете.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, боли в животе, тахикардия, сонливость, крапивница.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Взрослым назначают по 80 мг 2 раза в день, при необходимости дозу повышают до 240 мг/сутки.

Детям назначают (в виде сиропа) 4 мг/кг/сутки.

Глава 50

Средства для лечения бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся их гиперреактивностью. Необходимыми компонентами достижения контроля над заболеванием считают:

- ✓ правильный подбор препаратов
- ✓ длительное лечение астмы
- ✓ лечение приступов астмы

- ✓ идентификация и избегание факторов, провоцирующих бронхоспазм
- ✓ наблюдение и своевременная коррекция лечения.

Для медикаментозного лечения заболевания используют 2 типа препаратов:

- ✓ для длительного приема, которые предотвращают появление приступов,
- ✓ для купирования острых приступов.

Ингаляционные препараты имеют преимущество, так как они оказывают действие непосредственно на дыхательные пути с минимальными побочными системными эффектами.

Для длительного лечения бронхиальной астмы рекомендуют использовать многоступенчатую схему назначения медикаментов (см. таблицу 50–1), уровни контроля над бронхиальной астмой смотри таблицу 50–2. Терапия с позиции контроля над бронхиальной астмой смотри рисунок 50–1 на стр. 390.

Таблица 50–1. Ступени терапии бронхиальной астмы (*Global Initiative for asthma, GINA, 2006*)

| Ступень 1 | Ступень 2 | Ступень 3 | Ступень 4 | Ступень 5 |
|---|---|--|--|---|
| Обучение пациентов. Контроль среды обитания | | | | |
| β_2-агонисты короткого действия «по требованию» | | | | |
| Выбор контролирующей терапии | | | | |
| Выберите один Низкие дозы ИГКС | Выберите один Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия | Добавьте один или более Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия | Добавьте один или более Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия | Добавьте один или более Минимально возможная доза ГКС внутрь |
| Модификаторы лейкотриенов | Средние или высокие дозы ИГКС | Модификаторы лейкотриенов | Модификаторы лейкотриенов | Лечение анти-Ig E |
| | Низкие дозы ИГКС + модификаторы лейкотриенов | Теofilлин замедленного высвобождения | | |
| | Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения | | | |

Ступень 1

Терапия: препарат только для облегчения симптомов «по потребности»

- Ступень 1 предназначена для пациентов, которые:
 - ✓ не получают поддерживающую терапию и
 - ✓ эпизодически испытывают кратковременные (до нескольких часов) симптомы бронхиальной астмы в дневное время (кашель, свистящие хрипы, одышка, возникающая ≤ 2 раз в неделю, или еще более редкие ночные симптомы), соответствующие определению контролируемой бронхиальной астмы
 - ✓ В межприступный период у таких пациентов отсутствуют проявления заболевания и ночные пробуждения, функция легких в пределах нормы
- В случае более частого появления симптомов или эпизодического ухудшения состояния пациентам показана регулярная поддерживающая терапия (см. Ступень 2 или выше) в дополнение к препаратам для облегчения симптомов «по потребности» (уровень доказательности B)
- Для большинства пациентов на ступени 1 в качестве препаратов «по требованию» рекомендуются ингаляционные быстродействующие β_2 -агонисты (уровень доказательности A)
- Ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия могут рассматриваться как альтернативные, однако они малоэффективны и имеют высокий риск развития побочных действий (уровень доказательности A)

Ступень 2

Терапия: препарат для облегчения симптомов + один препарат для контролирующей терапии

- В качестве начальной поддерживающей терапии бронхиальной астмы у пациентов любого возраста на ступени 2 рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низкой дозе (уровень доказательности A)

- Альтернативными средствами поддерживающей терапии являются антилейкотриеновые средства (уровень доказательности А), которые могут быть рекомендованы пациентам, не желающим принимать или не переносящим ИГКС, и страдающим аллергическим ринитом (уровень доказательности С)

Ступень 3

Терапия: препарат для облегчения симптомов + два препарата для контролирующей терапии

- Предпочтительно (у взрослых и подростков) назначение фиксированной комбинации ИГКС в низкой дозе с ингаляционным длительно действующим β_2 -стимулятором (или терапия этими препаратами с помощью различных ингаляторов). Низкие дозы ИГКС в этой комбинации обычно достаточны, и необходимость в их увеличении возникает, если не достигается контроль в течение 3–4 месяцев (уровень доказательности А)
- Длительно действующий β_2 -агонист формотерол, который имеет быстрое начало действия, одинаково эффективен для купирования приступа бронхиальной астмы как самостоятельно, так и в комбинации с ИГКС будесонидом. Таким образом, имеется возможность использования комбинации формотерола с будесонидом в одном ингаляторе в качестве средства, назначаемого и для базисной терапии, и в режиме «по требованию» для купирования симптомов бронхиальной астмы
- Вторым вариантом терапии является увеличение доз ИГКС до средних (уровень доказательности А)
- Еще одним вариантом терапии на ступени 3 является комбинация ИГКС в низкой дозе с модификаторами лейкотриенов (уровень доказательности А). Вместо модификаторов лейкотриенов возможно назначение низкой дозы теофиллина замедленного высвобождения (уровень доказательности В)

Ступень 4

Терапия: препарат для облегчения симптомов + два и более препаратов для контролирующей терапии

- Выбор препаратов на ступени 4 зависит от предшествующих назначений на ступенях 2 и 3
- По возможности, больных, у которых не был достигнут контроль над бронхиальной астмой на ступени 3, следует направить к специалисту в области лечения бронхиальной астмы с целью исключения альтернативных диагнозов и/или причин бронхиальной астмы, трудно поддающейся терапии
- Предпочтительным подходом является использование комбинации ИГКС в средней или высокой дозе с β_2 -агонистом длительного действия. Высокие дозы ИГКС рекомендуются только тогда, когда в течение 3–6 месяцев базисная терапия, проводимая средними дозами ИГКС в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом и/или третьим контролирующим препаратом (модификатором лейкотриенов или препаратом теофиллина длительного действия) не дала эффекта
- Длительное (от 3 до 6 месяцев) применение ИГКС в высокой дозе сопровождается повышенным риском развития побочных действий

Ступень 5

Терапия: препарат для облегчения симптомов + дополнительные варианты контролирующей терапии

- Добавление перорального глюкокортикостероида к другим препаратам для поддерживающей терапии может увеличить эффект лечения (уровень доказательности D), но сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями (уровень доказательности А). Поэтому оно должно рассматриваться как вариант лечения только у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне терапии, соответствующей ступени 4, при наличии у пациента ежедневных симптомов, ограничивающих активность, и частых обострений
- Добавление анти-Ig E к другим контролирующим течение бронхиальной астмы препаратам может улучшить контроль за аллергической бронхиальной астмой при отсутствии эффекта от комбинации контролирующих препаратов, включая высокие дозы ИГКС или пероральные глюкокортикостероиды (уровень доказательности А)

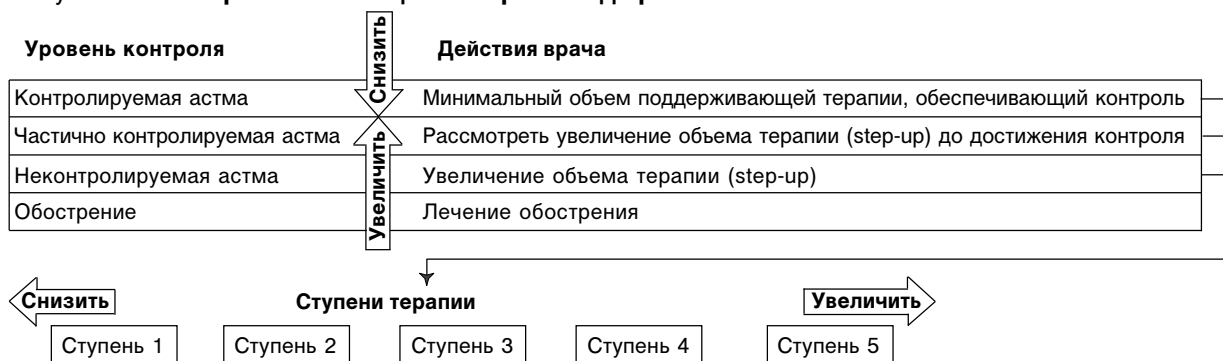
Комментарий

На всех этапах после достижения контроля бронхиальной астмы и удержание его в течение минимум 3 месяцев следует попытаться постепенно уменьшить дозу поддерживающей терапии, чтобы установить минимальные дозы и количество лекарственных средств, требующихся для поддержания контроля

- Кратность использования β_2 -агонистов короткого действия 3–4 раза в сутки является одним из основных критериев оценки эффективности противовоспалительной терапии. Дальнейшее увеличение потребности в β_2 -агонистах указывает на необходимость увеличения дозы противовоспалительных препаратов
- Все ингаляционные препараты должны вводиться через спейсер, что увеличивает их эффективность и снижает риск развития нежелательных реакций

Таблица 50–2. Уровни контроля над бронхиальной астмой (GINA, 2006)

| Характеристики | Контролируемая БА (все перечисленное) | Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение 1 недели) | Неконтролируемая БА |
|--|--|--|--|
| Дневные симптомы | Нет (≤ 2 эпизодов в неделю) | > 2 эпизодов в неделю | Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение 1 недели |
| Ограничение активности | Нет | Есть — любой выраженности | |
| Ночные симптомы/ пробуждение из-за БА | Нет | Есть | Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение 1 недели |
| Потребность в препаратах «скорой помощи» | Нет (≤ 2 эпизодов в неделю) | > 2 эпизодов в неделю | |
| Функция легких (ПСВ или ОФВ1) | Норма | < 80 % от должного или лучшего показателя | 1 в неделю |
| Обострения | нет | ≥ 1 в год | |

Рисунок 50–1. **Терапия с позиции контроля над бронхиальной астмой.**

Наиболее эффективными препаратами для длительного лечения бронхиальной астмы являются противовоспалительные средства, особенно ингаляционные глюкокортикоиды. Ингаляционные стабилизаторы мембран тучных клеток считают менее эффективными, чем ингаляционные глюкокортикоиды, однако они предпочтительнее у беременных женщин, у которых есть необходимость в проведении терапии ингаляционными глюкокортикоидами.

К препаратам II линии для длительного лечения бронхиальной астмы относят β_2 -агонисты длительного действия, производные ксантина и антилейкотриеновые средства (антагонисты лейкотриеновых рецепторов и ингибитор 5-липооксигеназы).

Препараты II линии при лечении бронхиальной астмы представлены в таблице 50–3 на стр. 391.

Новое направление в длительном лечении бронхиальной астмы — Ig E элиминирующая терапия.

В качестве препаратов **для купирования приступа бронхиальной астмы** используют симпатомиметики (чаще — селективные β_2 -агонисты, при их отсутствии можно назначать неселективные адреномиметики), производные ксантина и холинолитические средства.

Средствами I линии для купирования острых приступов считают ингаляционные β_2 -адреномиметики в сочетании с системным введением глюкокортикоидов. В качестве средств II линии в рефрактерных или более тяжелых случаях к лечению добавляют холинолитик и внутривенные бронходилататоры.

Внимание! В случае бронхиальной астмы тяжелой и средней степени тяжести не следует применять средства для купирования приступов в качестве монотерапии.

При **хронических обструктивных заболеваниях легких** главной целью лечения считают предотвращение развития инфекции, купирование обратимой бронхоконстрикции (как следствия бронхоспазма и гиперсекреции), лечение обострений и сердечной недостаточности. Фармакотерапия бронхоконстрикции близка к лечению пациентов с астмой: при интермиттирующих симптомах по необходимости используют β_2 -

агонисты, при персистирующих симптомах препаратом выбора считают ингаляционные холинолитические средства, при необходимости с добавлением β_2 -агонистов, ксантинов и, в тяжелых случаях, глюкокортикоидов (хотя роль их в лечении хронических обструктивных заболеваний не определена). В период обострений проводят антибактериальную терапию.

Противовоспалительные средства

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды оказывают выраженное противовоспалительное действие. Они стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают отек эпителия и секрецию слизи бронхиальными железами, улучшают показатели функции внешнего дыхания, а также восстанавливают реакцию бронхов на бронходилататоры. Раннее применение глюкокортикоидов позволяет предотвратить ухудшение функции легких вследствие развития фиброза на фоне нелеченного воспаления.

При ингаляционном пути введения быстро создается высокая концентрация препарата в трахеобронхиальном дереве, что позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Наиболее частыми осложнениями при ингаляции глюкокортикоидов являются кандидоз ротоглотки и дисфония. Использование спейсеров и полоскание рта после их применения уменьшает риск развития орального кандидоза.

Внимание! Эффект от применения ингаляционных глюкокортикоидов развивается постепенно, поэтому необходимо их регулярное применение.

Показания

- Бронхиальная астма (ингаляционные глюкокортикоиды непригодны для лечения острого приступа, бронхоспазм может препятствовать проникновению препарата в глубокие отделы трахеобронхиального дерева).

Таблица 50–3. Препараты II линии при лечении бронхиальной астмы (по Lipworth B. J., 1999)

| Группа | Путь и частота приема | Терапевтический индекс | Противовоспалительная активность | Контроль симптомов | Толерантность | Стоимость |
|--|---|------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|-----------|
| β_2 -Агонисты длительного действия | Ингаляционно 2 раза/сутки (можно 1 раз на ночь для контроля ночных приступов) | Высокий | Отсутствует | Хороший | Да | Высокая |
| Теофиллин | Внутри 2 раза/сутки | Низкий | Слабая | Умеренный | Нет | Низкая |
| Антилейкотриеновые средства | Внутри 1–2 раза/сутки | Высокий | Умеренная | Хороший | Нет | Высокая |

- Хронический обструктивный бронхит (при выраженном воспалительном компоненте) — **беклометазон, флутиказон**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, туберкулез. Осторожно назначают при нелеченных бактериальных и вирусных инфекциях.

Применение во время беременности и в период лактации

Беклометазон и флунисолид не применяют в I триместре беременности; во II–III триместрах используют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Будесонид и флутиказон не применяют во время беременности. Новорожденные от матерей, которые получали ингаляционные глюкокортикоиды во время беременности, должны быть обследованы на предмет выявления недостаточности функции надпочечников.

Безопасность применения в период лактации не установлена (грудное вскармливание следует прекратить).

Применение у детей

Беклометазон, будесонид и флунисолид — безопасность применения у детей младше 6 лет не установлена.

Флутиказон применяют у детей старше 1 года.

Побочные действия

Кандидоз слизистой ротовой полости и глотки, дисфония (особенно в начале лечения), боль в горле, кашель, раздражение гортани, сухость во рту, отек лица, парадоксальный бронхоспазм, аллергические реакции.

Возможен рецидив бронхоспазма при внезапной отмене препарата.

Системное действие (обычно проявляется при суточной дозе более 2000 мкг): снижение функции коры надпочечников, расстройство менструального цикла, остеопороз, катаракта, повышение внутриглазного давления, задержка роста у детей.

Предупреждение

Внимание! При переходе от системного применения глюкокортикоидов к ингаляционному возможно развитие надпочечниковой недостаточности (описаны смертельные исходы). Чаще всего проявление надпочечниковой недостаточности провоцирует травма, хирургическое вмешательство или инфекция, особенно гастроэнтерит со значительными водно-электролитными потерями. В течение нескольких месяцев после отмены системных глюкокортикоидов у этих больных необходимо наблюдать за функцией симпатoadреналовой системы.

Ингаляционные глюкокортикоиды позволяют контролировать симптомы астмы, но не способны предотвратить развитие надпочечниковой недостаточности вследствие отмены системных глюкокортикоидов.

Взаимодействие с другими препаратами

При совместном применении *циметидин* и *кетоканазол* замедляют метаболизм **будесонида** в печени.

■ Беклометазон

| | |
|---|--|
| Альдецин (Aldecin) <i>Schering-Plough</i> | Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 200 доз |
| Беклазон (Beclason) <i>Ivax</i> | Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 200 доз Аэрозоль 100 мкг/доза: флакон 200 доз Аэрозоль 250 мкг/доза: флакон 200 доз |
| Беклоджет (Beclojet) <i>Promedica</i> | Суспензия для ингаляций 250 мкг/доза: флакон 200 доз |
| Беклофорте (Becloforte) <i>Glaxo</i> | Аэрозоль 250 мкг/доза: флакон 80 и 200 доз |
| Беккодиск (Becodisk) <i>Glaxo</i> | Порошок для ингаляций 100 мкг/доза ротадиск 120 доз Порошок для ингаляций 200 мкг/доза ротадиск 120 доз |
| Бекотид (Becotid) <i>Glaxo</i> | Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 200 доз |

Дозировка и применение*Ингаляционно ▶*

Начальная доза для взрослых и подростков старше 12 лет при бронхиальной астме легкой степени составляет по 200 мкг 2 раза в день, средней степени тяжести — 600–800 мкг/сутки на 2–4 приема, тяжелой степени — до 1000 мкг/сутки на 2–4 приема. Максимальная суточная доза — 1 мг. По мере улучшения состояния пациента дозу снижают до поддерживающей.

Детям 6–12 лет назначают по 50–100 мкг 2 раза в день, при необходимости дозу повышают до 400 мкг/сутки. Максимальная суточная доза — 500 мкг.

Терапевтический эффект развивается примерно через 5–7 суток лечения.

■ Будесонид**Бенакорт (Benacort)¹**

Пульмомед Порошок для ингаляций
200 мкг/доза: флакон 100 и 200 доз¹

Будесонид (Budesonid)

Glaxo Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 200 доз
Форте — аэрозоль 200 мкг/доза
флакон 200 доз

Пульмикорт (Pulmicort)

AstraZeneca Порошок для ингаляций 100 мкг/мл
Порошок для ингаляций 200 мкг/мл
Суспензия для ингаляций 0,125 мг/мл
Суспензия для ингаляций 0,25 мг/мл
Суспензия для ингаляций 0,5 мг/мл

Тафен Новолайзер (Tafen Novolizer)

Lek Порошок для ингаляций 200 мкг/
доза: картридж 200 доз

Дозировка и применение*Аэрозоль и порошок для ингаляций ▶*

При бронхиальной астме легкой степени суточная доза для взрослых составляет 200–600 мкг, средней степени тяжести — 600–1200 мкг на 2–4 приема, тяжелой — 800–1600 мкг на 2–4 приема.

Детям старше 6 лет назначают 50–100 мкг/сутки на 1–2 приема. Высшая суточная доза для детей составляет 400 мкг.

Терапевтический эффект наступает в течение 1 суток (у пациентов, которым не проводили лечение системными глюкокортикоидами) и достигает максимума через 1–2 недели лечения.

Суспензия для ингаляций ▶

Начальная доза для взрослых составляет 1–2 мг 1 раз в день, поддерживающая — 0,5–4 мг 1 раз в день.

■ Флунисолид**Ингакорт (Inhacort)**

Boehringer Аэрозоль 250 мкг/доза: баллон 120 доз

¹Содержит в своем составе бензоат натрия, обладающий муколитическим и антигрибковым действием.

Дозировка и применение*Ингаляционно ▶*

Доза для взрослых составляет по 2 ингаляции 2 раза в день (1 мг/сутки). Не следует превышать суточную дозу в 2 мг (по 4 ингаляции 2 раза в день).

Детям 6–15 лет назначают по 2 ингаляции 2 раза в день (1 мг/сутки).

Улучшение состояния развивается через 1–4 недели от начала лечения (у пациентов, которым не проводили лечение системными глюкокортикоидами).

■ Флутиказон**Фликсотид (Flixotid)**

Glaxo Аэрозоль 25 мкг/доза: флакон 60 и 120 доз
Аэрозоль 50 мкг/доза: флакон 60 и 120 доз
Аэрозоль 125 мкг/доза: флакон 60 и 120 доз
Аэрозоль 250 мкг/доза: флакон 60 и 120 доз
Порошок для ингаляций 50 мкг/доза
Порошок для ингаляций 100 мкг/доза
Порошок для ингаляций 250 мкг/доза
Порошок для ингаляций 500 мкг/доза

Дозировка и применение*Ингаляционно ▶*

Начальная доза при бронхиальной астме легкой степени у взрослых и подростков старше 16 лет составляет по 100–250 мкг 2 раза в день, средней степени тяжести — по 250–500 мкг 2 раза в день, тяжелой степени — по 500–1000 мкг 2 раза в день (начальная доза соответствует половине рабочей дозы беклометазона).

Детям старше 4 лет назначают по 50–100 мкг 2 раза в день, в возрасте 1–4 лет (только в форме аэрозоля) — по 100 мкг 2 раза в день (детям младшего возраста требуются более высокие дозы).

При хронических обструктивных заболеваниях легких назначают по 500 мкг 2 раза в день.

Ингаляционные стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны)

Препараты этой группы опосредованно блокируют кальциевые каналы в тучных клетках, препятствуя высвобождению из них гистамина, лейкотриена и других биологически активных веществ (брадикинина, медленно действующей субстанции анафилаксии). Таким образом, они предупреждают немедленные и замедленные бронхообструктивные реакции, возникающие при участии *Ig E*, включая бронхоспазм, обусловленный физической нагрузкой, приемом аспирина, воздействием холодного воздуха, пыльцы растений и т. п.

Не обладают истинным бронхорасширяющим, антигистаминным и противовоспалительным действием, непригодны для купирования острого приступа.

Показания

Профилактическое лечение бронхиальной астмы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности и в период лактации применяют по показаниям; особую осторожность следует соблюдать в I триместре беременности.

Применение у детей

Кромоглициевая кислота — безопасность применения у детей младше 5 лет (для аэрозоля) и младше 2 лет (для порошка и раствора для ингаляций) не установлена.

Недокромил — не применяют у детей младше 12 лет.

Побочные действия

Чаще всего связаны с прямым раздражающим эффектом (бронхоспазм, одышка, кашель, заложенность носа, жжение в глазах). *Редко*: головокружение, головная боль, болезненное или затрудненное мочеиспускание, тошнота, аллергические реакции с отеком гортани, крапивницей или анафилаксией, слезотечение, увеличение слюнных желез.

Внимание! При снижении дозы или внезапной отмене препаратов возможно обострение течения астмы (препарат следует отменять постепенно, уменьшая дозу в течение 1 недели).

Кромоглициевая кислота (кромогликат, кромолин)**Интал (Intal)**

Aventis, Lek Аэрозоль 1 мг/доза: флакон 200 доз
Аэрозоль 5 мг/доза: флакон 112 доз
Порошок для ингаляций: капсулы 20 мг
Р-р для ингаляций (с помощью небулайзера) 20 мг/ампула 2 мл

Ифирал (Ifiral)

Unique Порошок для ингаляций: капсулы 20 мг

Кромогексал (Cromohexal)

Hexal Р-р для ингаляций 20 мг/флакон 2 мл

Кромоген (Cromogen)

Ivax Аэрозоль 1 мг/доза: флакон 200 доз
Аэрозоль 5 мг/доза: флакон 112 доз

Кромоглин (Cromoglin)

Merckle Аэрозоль 1 мг/доза: флакон 200 и 400 доз
Р-р для ингаляций 20 мг/ампула 2 мл

Кропоз (Cropoz)

Glaxo Аэрозоль 5 мг/доза: флакон 15 мл

Дозировка и применение**Аэрозоль ▶**

Назначают взрослым и детям по 2 ингаляции 4 раза в день, при необходимости дозу повышают до 2 ингаляций 6–8 раз в день или 3–4 ингаляции 4 раза в сутки. По достижении клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу, обеспечивающую достаточный контроль симптомов.

Порошок и раствор для ингаляций ▶

Начальная доза для взрослых и детей составляет по 20 мг 4 раза в день (следует соблюдать регулярность ингаляций), при тяжелом течении возможно увеличение дозы до 20 мг 6–8 раз в день. Улучшение течения астмы отмечено приблизительно через 4 недели от начала лечения, по достижении клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу, обеспечивающую достаточный контроль симптомов.

Для предотвращения приступа астмы, связанного с физической нагрузкой или контактом с холодным воздухом, проводят ингаляцию 20 мг за 1 ч (для порошка) или 10–60 мин (для аэрозоля) до контакта с пусковым фактором.

Недокромил**Тайлед мент (Tilade mint)**

Aventis Аэрозоль 2 мг/доза: флакон 56 и 112 доз

Дозировка и применение**Ингаляционно ▶**

Начальная доза составляет по 4 мг 2–4 раза в день, по достижении контроля над заболеванием можно перейти на режим приема по 4 мг 2 раза в день.

Эффект развивается к концу первой недели от начала лечения.

Антилейкотриеновые средства

Конкурентные высокоселективные и высокоактивные антагонисты лейкотриенов — компонентов медленно действующей субстанции анафилаксии, оказывают выраженное противовоспалительное действие и дозозависимое ингибирование бронхоспазма.

Внимание! Не следует применять при остром приступе удушья. Также не рекомендуют применять антилейкотриеновые средства вместо пероральных и ингаляционных глюкокортикоидов у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы.

Показания

Бронхиальная астма (профилактика приступов, поддерживающее лечение) в составе комбинированной терапии.

Описана возможность применения при системном мастоцитозе (при неэффективности H₁- и H₂-гистаминоблокаторов и кромонов).

Зафирлукаст**Аколат (Accolate)**

AstraZeneca Таблетки 20 мг

Конкурентно блокирует лейкотриеновые рецепторы LTC₄, LTD₄, LTE₄ и предупреждает сокращение

гладкой мускулатуры бронхов под воздействием соответствующих лейкотриенов (C₄, D₄, E₄) — компонентов медленно действующей субстанции анафилаксии. Таким образом, он уменьшает клеточный и неклеточный компоненты воспаления, проницаемость сосудов, отек, приток эозинофилов к легким, продукцию супероксидов макрофагами.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, аллергические реакции, *редко* — отек нижних конечностей, артралгия, миалгия, образование гематом при ушибах, агранулоцитоз, инфекция дыхательных путей у пожилых.

Внимание! При снижении на фоне приема зафирлукаста дозы пероральных глюкокортикоидов в редких случаях возможна эозинофильная инфильтрация легких с клинической картиной системного васкулита.

Взаимодействие с другими препаратами

Аспирин повышает, *эритромицин*, *терфенадин* и *теофиллин* снижают концентрацию зафирлукаста в крови.

Зафирлукаст потенцирует действие *варфарина*, вызывая значительное увеличение протромбинового времени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная и поддерживающая доза составляют обычно по 20 мг 2 раза в день, максимальная суточная — 80 мг. Принимают препарат за 1 ч до еды или через 2 ч после нее.

Терапевтический эффект развивается в течение первых недель лечения.

■ Монтелукаст

Сингуляр (Singulair)

Merck

Таблетки 5 и 10 мг

Селективно блокирует лейкотриеновые рецепторы, уменьшая выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отека, подавляет миграцию эозинофилов и макрофагов, уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный клиренс.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность (безопасность применения не установлена), лактация (кормление грудью следует прекратить).

Не применяют у детей младше 6 лет.

Побочные действия

Боли в животе, тошнота, головная боль, гриппоподобный синдром, кашель, синусит, фарингит, повышение уровня трансаминаз.

Взаимодействие с другими препаратами

При совместном применении с *глюкокортикоидами* наблюдается аддитивный эффект.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 10 мг на ночь, детям 6–14 лет — 5 мг (жевательная таблетка) перед сном.

Действие развивается в течение 1 суток.

■ Зилейтон

Зифло (Zyflo)

Abbott

Таблетки 600 мг

Специфический ингибитор 5-липоксигеназы, препятствует образованию лейкотриенов, которые играют значительную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Не является бронходилататором.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активные заболевания печени, повышение уровня трансаминаз более, чем в 3 раза.

Безопасность применения во время беременности не установлена; назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание при использовании зилейтона следует прекратить.

Не применяют у детей младше 12 лет.

Побочные действия

Боли в животе, диспепсия, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз, астения, недомогание, артралгия, боли в грудной клетке, конъюнктивит, запор, головокружение, лихорадка, гипертензия, расстройство сна, лимфаденопатия, нервозность, сыпь, сонливость, развитие инфекции мочевыводящих путей, вагинит.

Взаимодействие с другими препаратами

Зилейтон потенцирует действие пропранолола, терфенадина, теофиллина и варфарина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 600 мг 4 раза в день (вместе с едой и на ночь).

Биологические средства

Учитывая, что большую роль в патогенезе atopической бронхиальной астмы играет иммуноглобулин E (Ig E), изучаются методики, направленные на элиминацию Ig E из организма. К ним относят применение моноклональных антител, связывающих Ig E.

Разработан также гемосорбент против иммуноглобулинов класса E.

■ Омализумаб

Ксолар (Xolair)

Novartis Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 150 мг

Химерические (человеческие/мышинные) моноклональные антитела, связывающие Ig E.

Показания

Профилактическое лечение atopической бронхиальной астмы у пациентов старше 12 лет. Назначают пациентам со среднетяжелой и тяжелой астмой, которые плохо поддаются общепринятому лечению, включая высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующие β_2 -агонисты.

Не предназначен для лечения острого приступа.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при аутоиммунных заболеваниях, нарушении функции почек и/или печени, высоком риске паразитарных инфекций.

Применение во время беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает воз-

можный риск для плода. Грудное вскармливание при проведении лечения следует прекратить.

Безопасность применения у пациентов моложе 12 лет не установлена.

Побочные действия

Головная боль, реакции в месте инъекции, *редко* — тошнота, диарея, диспепсия, приливы, слабость, головокружение, парестезии, потеря веса, гриппоподобные симптомы, фотосенсибилизация, реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию, обычно в течение первых 2 ч после введения препарата), а также алопеция, тромбоцитопения, миалгия и артралгия.

Риск развития злокачественных новообразований не определен.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Дозу и частоту введения препарата определяют на основании исходной концентрации IgE, измеренной до начала лечения, и массы тела пациента (см. таблицу 50–4).

Предназначен для длительного применения.

Бронходилататоры

Селективные β_2 -адреномиметики

В результате селективной стимуляции β_2 -адренорецепторов происходит расслабление гладкой мускулатуры бронхов, активизация функции мерцательного эпителия слизистой трахеи и бронхов и усиление мукоцилиарного клиренса, подавляется выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и

Таблица 50–4. Дозировка омализумаба в зависимости от исходной концентрации Ig E и массы тела пациента

| Исходный уровень IgE, МЕ/мл | Масса тела, кг | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | более 20 | Более 30 | Более 40 | Более 50 | Более 60 | Более 70 | Более 80 | Более 90 | Более 125 |
| Более 100 | 150 мг | 150 мг | 150 мг | 150 мг | 150 мг | 150 мг | 150 мг | 300 мг | 300 мг |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед |
| Более 200 | 150 мг | 150 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг | 225 мг | 300 мг |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед |
| Более 300 | 150 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг | 225 мг | 225 мг | 225 мг | 300 мг | 375 мг |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед |
| Более 400 | 300 мг | 300 мг | 225 мг | 225 мг | 225 мг | 300 мг | 300 мг | | |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | | |
| Более 500 | 300 мг | 225 мг | 225 мг | 300 мг | 300 мг | 375 мг | 375 мг | | |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | | |
| Более 600 | 300 мг | 225 мг | 225 мг | 300 мг | 375 мг | 375 мг | | | |
| | 1 раз в 4 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | 1 раз в 2 нед | | | |

базофилов. Влияние селективных β_2 -адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему минимально. Применение β_2 -агонистов в качестве токолитических средств см. стр. 505.

Регулярный прием селективных β_2 -адреномиметиков длительного действия обеспечивает стойкое улучшение функции внешнего дыхания, уменьшает обструкцию дыхательных путей и частоту ночных приступов бронхиальной астмы.

Селективные β_2 -адреномиметики короткого действия используют для купирования острых приступов бронхоспазма.

Симпатомиметики, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома, представлены в таблице 50–5.

Показания

• Бронхиальная астма:

✓ **сальбутамол, фенотерол, тербуталин** — купирование острых приступов удушья, профилактика астмы физического усилия;

✓ **сальметерол, формотерол, кленбутерол, сальтос** (продолжительная форма сальбутамола), **тербуталин** — средства II линии для длительного лечения астмы (в дополнение к лечению ингаляционными глюкокортикоидами).

• Хронические обструктивные заболевания легких.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угрожающий аборт и преждевременные роды.

Осторожно применяют при декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, печени, почек, выраженных нарушениях сердечного ритма, сахарном диабете, гипертиреозе, глаукоме.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Сальбутамол — не применяют в I триместре беременности. Во II–III триместрах и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка. Безопасность использования у детей младше 18 месяцев не установлена.

Сальтос (продолжительная форма сальбутамола) не применяют во время беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Фенотерол — с осторожностью применяют во время беременности, особенно в I триместре. Безопасность назначения в период лактации и у детей младше 4 лет не установлена.

Сальметерол — во время беременности и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и младенца. Безопасность применения у детей младше 4 лет не установлена.

Формотерол — безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 5 лет не установлена.

Кленбутерол — противопоказан во время беременности и в период лактации.

Таблица 50–5. Симпатомиметики для лечения бронхообструктивного синдрома

| Симпатомиметик | Сродство к адренорецепторам | Путь введения | Начало действия, мин | Длительность действия, ч |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|
| Сальбутамол (альбутерол) | $\beta_1 < \beta_2$ | Ингаляции | В течение 5 | 3–8 |
| | | Внутрь | В течение 30 | 4–8 |
| Фенотерол | $\beta_1 < \beta_2$ | Ингаляции | В течение 5 | 3–6 |
| Сальметерол | $\beta_1 < \beta_2$ | Ингаляции | В течение 20 | 12 |
| Формотерол | $\beta_1 < \beta_2$ | Ингаляции | 1–3 | 12 |
| Кленбутерол | $\beta_1 < \beta_2$ | Внутрь | 15 | 7–24 |
| | | Ингаляции | 5–30 | 3–6 |
| Тербуталин | $\beta_1 < \beta_2$ | Внутрь | 30 | 4–8 |
| | | Подкожно | 5–15 | 1,5–4 |
| | | Ингаляции | - | - |
| Гексопrenalин ¹ | $\beta_1 < \beta_2$ | Внутрь | - | - |
| | | Внутривенно | - | - |
| | | Ингаляции | 5–30 | 2–6 |
| Орципrenalин (метапротеренол) | $\beta_1 < \beta_2$ | Внутрь | Около 30 | 4 |
| | | Ингаляции | 1–5 | 1–3 |
| Адреналин (эпинефрин) | $\alpha \beta_1 \beta_2$ | Подкожно | 5–15 | 1–4 |
| | | Внутримышечно | - | 1–4 |
| | | Внутрь | В течение 60 | 3–5 |
| Эфедрин | $\alpha \beta_1 \beta_2$ | Подкожно | более 20 | менее 1 |
| | | Внутримышечно | 10–20 | менее 1 |
| | | Внутривенно | - | - |
| | | Внутрь | - | - |

¹Гексопrenalин в настоящее время чаще применяют с целью токолиза (см. стр. 507).

Тербуталин — противопоказан во время беременности (в качестве бронходилататора) и в период лактации; безопасность применения у детей младше 12 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия (при беременности — у матери и плода), артериальная гипотензия (за счет расширения периферических сосудов), у предрасположенных пациентов — аритмия, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, отек легких.

Внимание! При применении ингаляционных форм β_2 -агонистов описано развитие внезапной смерти.

Со стороны дыхательной системы: парадоксальный бронхоспазм, раздражение слизистой рта и глотки.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, возбуждение, беспокойство, расстройство сна, покраснение лица, дистальный тремор (преимущественно кистей), у детей — возбуждение и повышенные двигательной активности.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, потеря аппетита.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, повышение концентрации в крови жирных кислот, гипокалиемия.

Другие: аллергические реакции (в том числе в виде затрудненного дыхания, эритемы и отека лица), развитие физической и психической лекарственной зависимости, а также тахифилаксии, торможение процесса родов (за счет токолитического действия).

Предупреждение

Описано развитие устойчивости (толерантности) к β_2 -агонистам длительного действия, в большей степени в отношении бронхотонического, чем бронходилатирующего действия. Для развития толерантности имеет значение генетическая предрасположенность.

Толерантность к β_2 -агонистам длительного действия может препятствовать эффектам β_2 -агонистов короткого действия при острых приступах бронхоспазма. Временное прекращение приема β_2 -агонистов способствует восстановлению чувствительности к этим препаратам.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременно принимаемые с β_2 -агонистами *симпатомиметики* и некоторые средства для наркоза (например, *фторотан*) увеличивают вероятность развития побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы.

При одновременном применении с *глюкокортикоидами* возможно повышение концентрации глюкозы в крови и снижение эффективности *инсулина* и *сахароснижающих препаратов*.

Неселективные β -блокаторы и β_2 -агонисты взаимно снижают эффективность при совместном приеме.

β_2 -Агонисты потенцируют действие *ингибиторов MAO* и *трициклических антидепрессантов* (возможно, взаимно) и повышают риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сальбутамол повышает активность *стимуляторов ЦНС* и кардиотропность *гормонов щитовидной железы*. Возможно снижение содержания *дигоксина* в крови при совместном приеме.

Теофиллин и *эфедрин* потенцируют токсические эффекты **сальбутамола**; *глюкокортикоиды*, *ингибиторы синтеза простагландинов*, *трициклические антидепрессанты* и *ингибиторы MAO* повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений; *средства для ингаляционного наркоза* и *леводопа* — тяжелых желудочковых аритмий.

Одновременное применение **сальметерола** с *производными ксантина*, *глюкокортикоидами* и *диуретиками* повышает риск развития гипокалиемии, особенно при обострении бронхиальной астмы, а также при гипоксии.

Кленбутерол — на фоне приема *сердечных гликозидов*, *ингибиторов MAO* и *теофиллина* повышается риск развития нарушений сердечного ритма.

■ Сальбутамол (альбутерол)

Асталин (Astalin)

| | |
|--------------|--|
| <i>Cipla</i> | Аэрозоль 100 мкг/доза: баллон 200, 300 и 400 доз 0,1 % р-р для ингаляций: ампула 2,5 мл 0,5 % р-р для ингаляций: флакон 15 мл Таблетки 2 и 4 мг Сироп 2 мг/5 мл: флакон 100 мл |
|--------------|--|

Вентолин (Ventolin)

| | |
|--------------|--|
| <i>Glaxo</i> | Аэрозоль 100 мкг/доза: флакон 200 доз Р-р для ингаляций в небуле 2,5 мг |
|--------------|--|

Саламол (Salamol)

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| <i>Ivax</i> | Аэрозоль 100 мкг/доза: флакон 200 доз |
|-------------|---------------------------------------|

Сальбен (Salbenum)¹

| | |
|------------------|---|
| <i>Пульмомед</i> | Порошок для ингаляций 200 мкг/доза: флакон 100 и 200 доз ¹ |
|------------------|---|

Сальбутамол (Salbutamol)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Аэрозоль 100 мкг/доза: флакон 200 доз Таблетки 2 и 4 мг |
|-----------------------------|--|

Сальгим (Salgimum)

| | |
|------------------|---|
| <i>Пульмомед</i> | 0,1 % р-р для ингаляций: флакон 2,5, 5, 10 и 50 мл Таблетки 4 мг |
|------------------|---|

Стеринеб Саламол (Sterineb Salamol)

| | |
|-------------|--|
| <i>Ivax</i> | 0,125 % р-р для ингаляций: ампула 2,5 мл |
|-------------|--|

¹Содержит в своем составе бензоат натрия, обладающий муколитическим и антигрибковым действием.

Дозировка и применение

Аэрозоль и порошок для ингаляций ▶

Для купирования развивающегося приступа удушья взрослым и детям старше 18 месяцев назначают

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 10–20 мкг 2 раза в день, при выраженном бронхоспазме дозу можно увеличить до 80 мкг/сутки. После улучшения состояния дозу уменьшают.

Детям назначают препарат в зависимости от возраста и веса тела:

| | | |
|--------------|------------|---------------------------|
| до 8 месяцев | (4–8 кг) | по 2,5 мкг 2 раза в день, |
| 8–24 месяца | (8–12 кг) | по 5 мкг 2 раза в день, |
| 2–4 года | (12–16 кг) | по 7,5 мкг 2 раза в день, |
| 4–6 лет | (16–22 кг) | по 10 мкг 2 раза в день, |
| 6–12 лет | (22–35 кг) | по 15 мкг 2 раза в день. |

Действие начинается через 15 мин после приема и продолжается в течение 7–24 ч.

■ Тербуталин

Айронил (Aironyl)

SEDICO Таблетки 2,5 мг

Бриканил (Bricanyl)

AstraZeneca Таблетки 2,5 мг
Аэрозоль 250 мкг/доза: флакон 400 доз
Порошок для ингаляций 500 мкг/доза: флакон 200 доз
0,05 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 5 мг 3 раза в день; в случае развития побочных эффектов и детям младше 12 лет — по 2,5 мг 3 раза в день.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 15 мг, для детей младше 12 лет — 7,5 мг.

Парентерально ▶

Вводят подкожно 0,25 мг, действие начинается через 30 мин, клинически значимое улучшение функции внешнего дыхания наступает через 1–2 ч, достигает максимума в течение 2–3 ч и продолжается до 4 ч.

При отсутствии терапевтического эффекта через 15–30 мин введение повторяют. Не следует превышать дозу 0,5 мг за 4 ч. При отсутствии должного эффекта следует избрать другое лечение.

Аэрозоль ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1–2 дозы (250–500 мкг) двукратно с интервалом в 60 с через каждые 4–6 ч (не чаще). В тяжелых случаях разовую дозу можно повысить до 6 вдохов. Максимальная суточная доза — 24 вдоха.

Порошок для ингаляций ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 ингаляции (500 мкг) через каждые 6 ч или по мере необходимости. В тяжелых случаях разовую дозу можно увеличить до 3 ингаляций. Максимальная суточная доза составляет 12 вдохов.

Неселективные адrenomиметики

Неселективные адrenomиметики стимулируют не только β_2 -адренорецепторы бронхов, но и β_1 -рецеп-

торы миокарда и β_2 -рецепторы сосудов. Стимуляция адренорецепторов приводит к накоплению цАМФ в клетках и препятствует сокращению гладкой мускулатуры, в том числе бронхов. Кроме того, адrenomиметики блокируют выделение тучными клетками биологически активных веществ, способствующих бронхоспазму и процессам воспаления. Отсутствие селективности выражается в стимуляции сердечной деятельности: учащении и усилении сердечных сокращений, увеличении сердечного выброса, повышении потребности миокарда в кислороде.

В настоящее время неселективные адrenomиметики для купирования бронхоспазма используют редко.

Показания

- Бронхиальная астма (купирование острого приступа), бронхообструктивный синдром, в т. ч. вызванный β -адреноблокаторами.
- Артериальная гипотензия, остановка сердца, вспомогательная терапия при шоке (см. стр. 227).

Противопоказания

Выраженная артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз, тахикардия, стенокардия, тахикардия или блокада сердца, вызванная интоксикацией гликозидами, гиперчувствительность.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение, артериальная гипертензия или гипотензия, желудочковая аритмия, тахикардия, приступ стенокардии.

Со стороны ЦНС: потливость, тремор, нервозность, головная боль, головокружение, слабость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота.

■ Адреналин (эпинефрин)

Адреналин (Adrenalin)

Многие 0,1 и 0,18 % р-р для инъекций:
производители ампула 1 мл

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

При развитии острого приступа бронхоспазма добавляют 8–15 капель в резервуар для ингаляций и делают 1–3 глубоких вдоха. При отсутствии эффекта в течение 5 мин можно сделать дополнительно еще 2–3 вдоха. Лечение повторяют до 4–6 раз в сутки.

Парентерально ▶

При развитии бронхоспазма вводят подкожно или внутримышечно взрослым 0,3–0,5 мл (0,3–0,5 мг), при необходимости повторяют введение через каждые 20 мин в течение срока до 4 ч.

У детей (за исключением новорожденных) доза составляет 0,01 мл/кг, или 0,3 мл/м². Разовая доза для детей не должна превышать 0,5 мл (0,5 мг).

■ Эфедрин

Эфедрина гидрохлорид (*Ephedrini hydrochloridi*)

Многие производители 5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Обычная доза для взрослых составляет 25–50 мг подкожно, внутримышечно или медленно внутривенно, для детей — 3 мг/кг/сутки на 4–6 введений.

Производные ксантина

Метилксантины (теофиллин, его растворимые соли и производные) напрямую вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов и легочных кровеносных сосудов, стимулируют функцию ЦНС, усиливают диурез, стимулируют секрецию желудка, снижают напряжение нижнего сфинктера пищевода и подавляют сократительную активность матки. Они также способны тормозить агрегацию тромбоцитов, повышать устойчивость эритроцитов к деформации, уменьшать тромбообразование и улучшать микроциркуляцию. Антиангинальный эффект обусловлен расширением коронарных сосудов.

Длительное время предполагали, что основным механизмом действия ксантинов является блокада фермента фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ. Однако, как выяснилось, при применении ксантинов в терапевтических дозах этот эффект незначителен. Среди других механизмов, которыми можно объяснить действие ксантинов, называют блокаду внеклеточных аденозиновых рецепторов (аденозин вызывает бронхokonстрикцию), стимуляцию выработки эндогенных катехоламинов, антагонизм к простагландинам E₂ и F_{2α}, а также прямое снижение концентрации кальция в клетках.

В низких дозах теофиллин обладает противоспазматическим действием. В настоящее время его рекомендуют как дополнительное средство к лечению ингаляционными глюкокортикоидами, причем добавление к гормонотерапии может быть не менее эффективно, чем увеличение дозы ингаляционного глюкокортикоида. Главные недостатки — выраженные побочные эффекты и многочисленные лекарственные взаимодействия.

Выраженность побочных действий зависит от дозы. Бронходилатирующие свойства теофиллина проявляются при его концентрации в крови 10–20 мкг/мл (при астматическом статусе — 16–20 мкг/мл). Концентрацию более 20 мкг/мл считают токсической.

Показания

- Бронхиальная астма и бронхообструктивный синдром

при хроническом бронхите и эмфиземе легких.

- Апноэ у новорожденных (вспомогательное средство).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим производным ксантина: кофеину, пентоксифиллину, теобромину), геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, острый инфаркт миокарда, выраженный атеросклероз коронарных артерий, недавнее кровотечение, обострение язвенной болезни и предрасположенность к судорогам (если пациент не получает противосудорожной терапии).

Осторожно назначают при выраженном нарушении функции печени, гипертиреозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

Не применяют во время беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Безопасность применения у детей до 1 года не установлена. Известно, что дети до 1 года более чувствительны к проявлениям токсичности. При применении у новорожденных для лечения ночного апноэ рекомендуемая концентрация теофиллина в крови составляет 7,5 мкг/мл.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: раздражение слизистой желудка, анорексия, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, диарея, обострение холецистита, холестатический гепатит, повышение активности печеночных ферментов в крови, атония кишечника.

Со стороны ЦНС: возбуждение, беспокойство, бессонница, головная боль, тремор, раздражительность, нарушение сознания, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, сердечная аритмия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, учащение приступов стенокардии.

Со стороны почек: повышение диуреза.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, гипокалиемия.

Другие: аллергические реакции, расстройства зрения, скотома, ларингит, першение в горле, гриппоподобный синдром, заложенность носа, ксеростомия, лейкопения, гипофибриногенемия, панцитопения, тромбоцитопения.

Токсичность

При концентрации теофиллина более 20 мкг/мл до 75 % пациентов ощущают побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея, головная боль, расстройство сна, раздражительность).

При концентрации теофиллина более 35 мкг/мл возможно развитие гипергликемии, артериальной гипотензии, сердечной аритмии, тахикардии (более 10 мкг/мл у недоношенных новорожденных), судорог и смерти.

Опасность кумуляции препарата выше у новорожденных и лиц старше 55 лет.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, влияющие на концентрацию теофиллина в крови, представлены в таблице 50–6.

Кроме того, диета с низким содержанием белков и высоким содержанием углеводов, а также гипотиреоз снижают метаболизм теофиллина и способствуют повышению его концентрации в крови. Применение тиаминов (анти tireоидных средств) для лечения тиреотоксикоза и достижение эутиреоза повышает риск передозировки теофиллина.

Эфедрин способствует проявлению токсичности теофиллина.

При одновременном применении теофиллина и *фторотана* возможно развитие сердечных аритмий.

Взаимодействие с *кетамином* непредсказуемо (описано развитие судорог).

Теофиллин может противодействовать седативному эффекту *бензодиазепинов* и *пропофола* (дипривана).

При одновременном применении возможно повышение потребности в *недеполяризирующих миорелаксантах*.

Тетрациклины повышают риск развития побочных действий теофиллина (механизм неизвестен).

Омепразол способствует ускорению всасывания теофиллина из пролонгированных форм.

Теофиллин может противодействовать эффектам *аденозина* (снижение эффективности аденозина при суправентрикулярной тахикардии).

Теофиллин может снизить концентрацию *лития* в крови (ускоряет его выведение с мочой).

Курение снижает концентрацию теофиллина в крови.

■ Теофиллин

Теопэк (Theoprecum)

Многие производители Таблетки 100, 200 и 300 мг

Теотард (Theotard)

КРКА Капсулы ретард 200, 350 и 500 мг

Уни-дур (Uni-dur)

Schering Таблетки ретард 400 и 600 мг

В настоящее время используют препараты пролонгированного действия. Выделяют препараты длительностью действия 12 ч (теопэк, теотард) и препараты длительностью действия 24 ч (уни-дур). Препараты различных фирм могут значительно различаться в части биодоступности.

Внимание! При смене препарата разных фирм-производителей требуется тщательный контроль концентрации теофиллина в крови.

Таблица 50–6. Препараты, влияющие на концентрацию теофиллина в крови

| Препараты, которые повышают концентрацию теофиллина в крови | Препараты, которые снижают концентрацию теофиллина в крови |
|--|--|
| Аллопуринол (не менее 600 мг/сутки) | Аминоглутетимид |
| Амиодарон (учитывая длительность действия амиодарона, эффект может развиваться через 1 неделю после назначения амиодарона и сохраняться длительное время после его отмены) | Барбитураты |
| Ацикловир | Изониазид (может наблюдаться противоположный эффект) |
| β-Блокаторы (описан также фармакологический антагонизм; преимущество имеют кардиоселективные β-блокаторы, однако в высокой дозе они теряют свою селективность) | Карбамазепин (может наблюдаться противоположный эффект) |
| Вакцина против гриппа (необходим контроль в течение 24 ч после вакцинации) | Кетоконазол |
| Верапамил | Морицизин |
| Глюкокортикоиды (описано для гидрокортизона и метилпреднизолона; возможно извращение фармакологических эффектов теофиллина) | Рифампицин |
| Дилтиазем | Фелодипин |
| Дисульфирам | Фенитоин (взаимное снижение эффективности обоих препаратов) |
| Карбамазепин (может наблюдаться противоположный эффект) | |
| | Кофеин |
| | Оральные контрацептивы |
| | Ранитидин (данные противоречивы) |
| | Интерферон альфа-2а (это взаимодействие более выражено у курильщиков) |
| | Изониазид (может наблюдаться противоположный эффект) |
| | Макролиды (описано для эритромицина и кларитромицина; возможно также снижение концентрации эритромицина; рекомендуют использовать азитромицин) |
| | Мексилетин |
| | Пентоксифиллин |
| | Пропафенон |
| | Такрин (снижают дозу теофиллина на 25–50 %) |
| | Тиклопидин |
| | Флувоксамин |
| | Фторхинолоны (описано для ципрофлоксацина, норфлоксацина и эноксацина) |
| | Циметидин (необходимо снижение дозы теофиллина на 20–40 %) |

Дозировка и применение**Внутри** ▶

У некурящих пациентов с массой тела 60 кг и выше начальная доза составляет 200 мг вечером, затем по 200 мг 2 раза в день, у пациентов с массой тела менее 60 кг — 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в день. Дозу повышают постепенно с интервалом 1–2 дня до получения максимального терапевтического эффекта. Средняя терапевтическая доза у взрослых составляет 10–15 мг/кг/сут на 2 приема (в среднем — по 300 мг 2 раза в день, редко — 3 раза в сутки). Максимальная терапевтическая концентрация теофиллина в крови достигается к 3–5 дню, после чего дозу можно снизить. Поддерживающая доза у взрослых с массой тела более 60 кг — 600 мг/сутки, с массой тела менее 60 кг — 400 мг/сутки.

У курящих пациентов с массой тела свыше 60 кг рекомендуемая суточная доза составляет 900 мг (600 мг вечером и 300 мг утром), с массой тела менее 60 кг — 600 мг (400 мг вечером и 200 мг утром).

При наличии заболеваний сердца или патологии печени у пациентов с массой тела более 60 кг суточная доза составляет 400 мг, с массой тела менее 60 кг — 200 мг.

Не следует превышать суточную дозу 900 мг, если только не доказана низкая концентрация препарата в крови.

Препараты длительностью действия 24 ч (унидур) принимают 1 раз в сутки.

Подбор дозы по концентрации теофиллина в крови ▶

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Низкая | 5–10 мкг/мл | Повышают дозу на 25 % каждые 3 дня до получения клинического эффекта или достижения оптимальной концентрации пре парата в крови |
| Терапевтическая | 10–20 мкг/мл | Поддерживающую дозу подбирают по переносимости. Контроль концентрации теофиллина в крови проводят каждые 6–12 месяцев |
| Высокая | 20–25 мкг/мл | Снижают дозу на 10 %. Контроль концентрации проводят через 3 дня |
| | 25–30 мкг/мл | Следует пропустить один прием и снизить в последующем дозу на 25 %. Контроль концентрации проводят через 3 дня |
| | более 30 мкг/мл | Следует пропустить два приема и снизить в последующем дозу на 30 %. Контроль концентрации проводят через 3 дня |

Новорожденным при апноэ ▶

| | |
|---|-----------------------------|
| Недоношенным | |
| до 24 дней | 1 мг/кг через каждые 12 ч |
| старше 24 дней | 1,5 мг/кг через каждые 12 ч |
| Новорожденным в возрасте 6–52 недель | |
| (0,2 ½ возраст в неделях + 5) ½ вес в кг = мг/сутки | |
| до 26 недель | прием через каждые 8 ч |
| 26–52 недели | прием через каждые 6 ч. |

■ Аминофиллин**Аминофиллин (Aminophillinum)**

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| <i>Многие</i> | 2,4 % р-р для инъекций: ампулы 5 |
| <i>производители</i> | и 10 мл |
| | Суппозитории ректальные 360 мг |

Эуфиллин (Euphillinum)

| | |
|----------------------|--|
| <i>Многие</i> | Таблетки 150 мг |
| <i>производители</i> | 2,4 % р-р для инъекций: ампулы 5 и 10 мл |
| | 24 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |

Теофиллина этилендиамин, содержит 79 % теофиллина.

Показания

Бронхиальная астма (в т. ч. астматический статус), бронхообструктивный синдром при хроническом бронхите и эмфиземе легких.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при тяжелых заболеваниях сердца, остром инфаркте миокарда, застойной сердечной недостаточности (препарат дольше удерживается в крови), артериальной гипертензии, гипертиреозе, легочном сердце, тяжелой гипоксемии, нарушении функции печени, алкоголизме, обострении язвенной болезни, предрасположенности к судорогам, а также у новорожденных и в преклонном возрасте (особенно у мужчин).

Применение во время беременности и в период лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Новорожденных от матерей, которые получали аминофиллин, следует наблюдать на предмет выявления симптомов теофиллиновой интоксикации.

Побочные действия

При применении терапевтических доз: тошнота, рвота, головная боль, нервозность, сердцебиение, тахикардия, учащение дыхания. Содержание сульфита натрия создает предпосылки для возникновения аллергических и анафилактических реакций.

Передозировка проявляется анорексией, диареей, судорогами (в этом случае вводят **диазепам** или **барбитураты** короткого действия), артери-

альной гипотензией, недостаточностью кровообращения.

При слишком быстром внутривенном введении возможно нарушение сердечного ритма и внезапная смерть.

Дозировка и применение

Внимание! Во избежание передозировки у пациентов с ожирением дозу рассчитывают на идеальную массу тела.

При остром приступе или обострении заболевания ▶

Начальная доза для взрослых составляет 5–6 мг/кг внутривенно, поддерживающая — по 4 мг/кг через каждые 6 ч (для курильщиков) или по 2 мг/кг через каждые 8 ч (для некурящих и у пациентов с патологией печени).

У детей начальная доза составляет 5–6 мг/кг внутривенно; поддерживающую дозу определяют следующим образом:

- ✓ у детей до 6 месяцев = $0,07 \times \text{возраст}$ (в неделях) + 1,7 (мг/кг) через каждые 8 ч (применения у детей этого возраста следует избегать);
- ✓ у детей от 6 месяцев до 1 года = $0,05 \times \text{возраст}$ в неделях + 1,25 (мг/кг) через каждые 6 ч;
- ✓ у детей 1–9 лет = по 5 мг/кг через каждые 6 ч;
- ✓ у детей 9–12 лет = по 4 мг/кг через каждые 6 ч;
- ✓ у детей 12–16 лет = по 3 мг/кг через каждые 6 ч.

Внутрь ▶

Вне обострения начальная доза для взрослых составляет 6–8 мг/кг/сутки (максимально 400 мг/сутки) на 3–4 приема. При хорошей переносимости возможно увеличение дозы на 25 % через каждые 2–3 дня. Максимальная суточная доза — 13 мг/кг (900 мг).

У детей начальная доза составляет 16 мг/кг/сутки (400 мг) на 3–4 приема. При хорошей переносимости возможно увеличение дозы на 25 % через каждые 2–3 дня. Максимальная суточная доза зависит от возраста:

- ✓ у детей до 1 года = $0,3 \times \text{возраст}$ (в неделях) + 8,0;
- ✓ у детей 1–9 лет = 22 мг/кг;
- ✓ у детей 9–12 лет = 20 мг/кг;
- ✓ у детей 12–16 лет = 18 мг/кг;
- ✓ у подростков старше 16 лет = 13 мг/кг.

Ректально ▶

Назначают по 360 мг 1–2 раза в день.

Холинолитические средства

Основными фармакологическими эффектами М-холинолитиков являются расслабление гладкой мускулатуры (желудочно-кишечного тракта, желчных пу-

тей, а также бронхов), снижение секреции желудка, бронхов и других желез и повышение частоты сердечных сокращений. Ингаляционное применение М-холинолитиков (**ипратропия**, **тиотропия**) позволяет существенно снизить выраженность системных побочных действий.

Показания

- Средство выбора при хронических обструктивных заболеваниях легких, включая хронический бронхит и эмфизему.
- Острый приступ бронхиальной астмы (при наличии противопоказаний к применению β-агонистов и метилксантинов или для потенцирования их действия). Не рекомендуют использовать для монотерапии острого приступа удушья из-за более позднего, чем у β₂-агонистов, наступления эффекта.

Противопоказания

Гиперчувствительность к атропиноподобным препаратам.

Осторожно применяют при закрытоугольной глаукоме, задержке мочеиспускания и других заболеваниях, при которых нежелательны холинолитические эффекты.

Противопоказаны в I триместре беременности (в остальных сроках применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода); грудное вскармливание при использовании ингаляционных холинолитиков следует прекратить.

Тиотропий — не применяют у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Сухость во рту, местное раздражение, кашель, бронхоспазм, запор, тахикардия, затрудненное мочеиспускание (у мужчин при наличии предрасположенности), нечеткость зрения, острый приступ глаукомы, аллергические реакции, *исключительно редко* — сердечная аритмия.

Взаимодействие с другими препаратами

Ингаляционные холинолитики потенцируют бронхолитический эффект *симпатомиметиков* и *производных ксантинов*, усиливают действие других *холинолитиков*.

■ Ипратропия бромид

Атровент (Atrovent)

Boehringer Аэрозоль 20 мкг/доза: флакон 10 мл (200 доз)
 Порошок для ингаляций: капсулы 40 мкг
 0,025 % р-р для ингаляций: флакон 20 мл

Ип्राмент (Ipravent)

Cipla Аэрозоль 40 мкг/доза: флакон 15 г
 Порошок для ингаляций: капсулы 40 мкг

Антихолинергический бронхолитик короткого действия (близок по строению к метилатропину), вызывает значительное увеличение форсированного объема выдоха, уменьшает количество, но не влияет на вязкость мокроты.

Применение при рините см. стр. 375.

Дозировка и применение

Аэрозоль ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 20–40 мкг 3–4 раза в день, детям в возрасте до 6 лет — по 20 мкг 3 раза в день, 6–12 лет — по 20–40 мкг 3 раза в день. Эффект развивается через 5–10 мин после ингаляции и длится в течение 5–6 ч.

Порошок для ингаляций ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 40 мкг (1 капсуле) 3–4 раза в день, при отсутствии эффекта дозу можно удвоить.

Раствор для ингаляций ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 250–500 мкг 3–4 раза в день (каждые 6–8 ч). Детям в возрасте 5–12 лет — 125–250 мкг по мере необходимости 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза 1 мг.

Не предназначен для детей моложе 5 лет.

■ Тиотропия бромид

Спирива (Spiriva)

Boehringer Порошок для ингаляций: капсулы 18 мкг
Респимат — Аэрозоль 2,5 мкг/доза:
флакон 60 доз

Антихолинергический бронхолитик длительного действия: действие начинается через 30 минут и длится в течение до суток. Не предназначен для купирования острого приступа.

Дозировка и применение

Капсулы для ингаляций ▶

Применяют по 1 ингаляции при помощи аппарата *HandiHaler* 1 раз в сутки в одно и то же время.

Аэрозоль ▶

Назначают 5 мкг (2 дозы) 1 раз в сутки.

Комбинированные антиастматические средства

Комбинированные антиастматические средства представлены в таблицах 50–7 и 50–8.

Таблица 50–7. Комбинированные препараты с теофиллином и эфедрином для приема внутрь

| Препарат, фирма-производитель | Формы выпуска и состав | Дозировка и применение |
|--|--|---|
| Нео-теофедрин (Neo-theophedrinum) <i>ICN</i> | Таблетки: Эфедрин, 20 мг Теофиллин, 100 мг Кофеин, 50 мг Парацетамол, 300 мг Фенобарбитал, 20 мг Экстракт красавки, 3 мг | Взрослым — по $\frac{1}{2}$ –1 таблетке (в тяжелых случаях — 2 таблетки) 1 раз в день (лучше утром или днем), при необходимости прием повторяют 2–3 раза в день Детям 2–5 лет: по $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таблетки 1 раз в день, 6–12 лет — по $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ таблетки 1 раз в день |
| Теофедрин Н (Theophedrinum N) <i>Мосхимфармпрепараты</i> | Таблетки: Эфедрин, 20 мг Теофиллин, 100 мг Кофеин, 50 мг Парацетамол, 200 мг Фенобарбитал, 20 мг Экстракт красавки, 3 мг Цитизин, 100 мкг | См. <i>Нео-теофедрин</i> |
| Солутан (Solutan) <i>Ivax</i> | Р-р внутрь: флакон 50 мл — в 1 мл (34 капель): Эфедрин, 17,5 мг Радобелин (алкалоид красавки), 0,1 мг Масло укропное, 0,4 мг Сапонин, 1 мг Новокаин, 4 мг Натрия иодид, 100 мг Экстракт толуанского бальзама, 25 мг Вода горькоминдалевая, 30 мг | Взрослым — по 10–30 капель 2–3 раза в день, при удушье разовую дозу повышают до 60 капель Детям 1–6 лет — по 5 капель, 6–15 лет — по 5–10 капель 2–3 раза в день |

Таблица 50–8. Комбинированные ингаляционные антиастматические средства

| Препарат, фирма-производитель | Формы выпуска и состав | Дозировка и применение |
|--|--|---|
| Беродуал (Berodual) <i>Boehringer</i> | Аэрозоль: Фенотерол 50 мкг + ипратропий 25 мкг/доза: флакон 200 доз Р-р для ингаляций: Фенотерол 50 мкг + ипратропий 25 мкг/мл (20 капель): флакон 20 мл N — аэрозоль: Фенотерол 50 мкг + ипратропий 20 мкг/доза: флакон 10 мл (200 доз) | Аэрозоль: Взрослым и детям старше 6 лет: по 1–2 дозы 3 раза в день (до 8 доз/сутки). При остром приступе — 2 ингаляции, при необходимости через 5 мин — еще 2 ингаляции Раствор для ингаляций: Взрослым и детям старше 12 лет: по 20–80 капель (1–4 мл) 3–6 раз в день, при длительной терапии — по 20–40 капель (1–2 мл) не более 4 раз в день Детям 6–12 лет при остром приступе: 10–20 капель (0,5–1 мл) однократно, при тяжелом приступе — 40–60 капель (2–3 мл), для длительной терапии — по 10–20 капель (0,5–1 мл) 4 раза в день |
| Биастен (Biasten) <i>Пульмомед</i> | Порошок для ингаляций 100 и 200 доз — 1 доза: Будесонид 100 мкг + сальбутамол 200 мкг | Взрослым старше 16 лет: по 1 ингаляции 3 раза в сутки или по 2 ингаляции 2 раза в сутки |
| Дитек (Ditec) <i>Boehringer</i> | Аэрозоль: Кромогликат 1 мг + фенотерол 50 мкг/доза: флакон 200 доз | Взрослым и детям старше 6 лет: по 2 ингаляции 4 раза в день, 4–6 лет: по 1 ингаляции 4 раза в день. При остром приступе: 2 ингаляции, при отсутствии эффекта через 5 мин — еще 2 ингаляции Для профилактики — 2 вдоха за 30 мин до встречи с пусковым фактором |
| Комбивент (Combivent) <i>Boehringer</i> | Аэрозоль: Сальбутамол 120 мкг + ипратропий 20 мкг/доза: флакон 200 доз | По 2 ингаляции 4 раза в день |
| Серетид (Seretide) <i>Glaxo</i> | Аэрозоль флаконы 120 доз: Сальметерол 25 мкг + флутиказон 50, 125 или 250 мкг/доза Мультидиск — порошок для ингаляций (доза): Сальметерол 50 мкг + флутиказон 100, 250 или 500 мкг | Аэрозоль: Взрослым и подросткам старше 12 лет: по 2 ингаляции (дозу подбирают в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в сутки, детям в возрасте 4–12 лет: по 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона) 2 раза в сутки Порошок для ингаляций: Взрослым и подросткам старше 12 лет: по 1 ингаляции (дозу подбирают в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в сутки, детям в возрасте 4–12 лет: по 1 ингаляции (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона) 2 раза в сутки |
| Симбикорт (Symbicort) <i>AstraZeneca</i> | Порошок для ингаляций: флакон 120 доз — 1 доза: 100/6 — будесонид 80 мкг + формотерол 4,5 мкг 200/6 — будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг | Взрослым и подросткам старше 12 лет: по 1–2 ингаляции 2 раза в день, по достижении эффекта дозу уменьшают до 1–2 ингаляций 1 раз в сутки |

Глава 51

Отхаркивающие и противокашлевые средства

Кашель — одна из наиболее частых причин обращения пациентов к врачу. Он может быть продуктивным (с выделением мокроты) и непродуктивным. Для улучшения отхождения мокроты используют **отхаркивающие и муколитические средства**. Если сухой мучительный кашель является следствием раздражения дыхательных путей, назначают **противокашлевые средства**.

Отхаркивающие и муколитические средства

Ухудшение выделения мокроты из трахеобронхиального дерева может быть обусловлено нарушением функции мерцательного эпителия, неэффективным кашлем или изменением вязкоэластических свойств бронхиального секрета.

Образование секрета в трахеобронхиальном дереве осуществляется, в основном, подслизистыми бронхиальными железами и бокаловидными клетками. Подслизистые железы иннервируются холинергическими волокнами *n. vagus*; при их стимуляции образуется секрет относительно малой вязкости. Эти железы имеют также слабую симпатическую иннервацию.

Бокаловидные клетки не контролируются вегетативной нервной системой и образуют вязкий секрет под влиянием ирритантов.

Специальные препараты, применяемые для улучшения отхождения мокроты, делят на 2 основные группы:

- ✓ стимулирующие отхаркивание — секретомоторные средства;
- ✓ муколитические — бронхосекретолитические средства.

Применение β_2 -адренергических агонистов, теофиллина и кортикостероидов также улучшает мукоцилиарный клиренс.

Отхаркивающие средства

Отхаркивающие (секретомоторные) средства способствуют продвижению мокроты путем усиления физиологической активности мерцательного эпителия и перистальтики бронхиол. Они оказывают свое действие либо за счет раздражающего действия на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторного влияния на бронхи и бронхиальные железы; либо при выделении слизистой оболочкой дыхательных путей стимулируют бронхиальные железы

(вызывая разжижение мокроты), моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол.

В качестве средств преимущественно рефлекторного действия применяют препараты **термопсиса, алтея, бензоат натрия, терпингидрат** и некоторые другие травы и «грудные сборы».

Из препаратов преимущественно резорбтивного действия наибольшее распространение получили **соли йода** (йодид калия или натрия по 2–3 столовые ложки 1–3 % раствора 3–4 раза в день) и **натрия гидрокарбонат**.

Показания

Плохое отхождение мокроты при острых и хронических заболеваниях дыхательной системы.

Предупреждение

Осторожно применяют при гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

■ Гвайфенезин (глицерил гуайяколат)

Колдрекс Бронхо (Coldrex Broncho)

Glaxo Сироп 100 мг/5 мл: флакон 100 и 160 мл

Робитуссин микстура от кашля (Robitussin)

Wyeth-Lederle Сироп 100 мг/5 мл: флакон 100 мл

Синетос (Sinetos)

Novartis Сироп 100 мг/5 мл: флакон 100 мл

Туссин (Tussin)

Sagmel Сироп 100 мг/5 мл: флакон 118 мл

Увеличивает жидкий компонент секрета дыхательных путей, уменьшает его поверхностное натяжение и вязкость. В итоге повышает эффективность кашля и облегчает движения реснитчатого эпителия.

Показания

Симптоматическое лечение сухого непродуктивного кашля (не предназначен для лечения кашля, связанного с курением, астмой и эмфиземой легких, когда имеется повышение бронхиальной секреции).

Входит в состав многих препаратов против кашля (см. таблицу 51–2 на стр. 414–416).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Данных по применению препарата во время беременности и лактации недостаточно.

Побочные действия

Тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 100–400 мг через каждые 4 ч (не более 2,4 г/сутки), детям 6–12 лет — по 100–200 мг через каждые 4 ч

(не более 1,2 г/сутки), 2–6 лет — по 50–100 мг через каждые 4 ч (не более 600 мг/сутки).

■ Мукалтин

Мукалтин (Mucaltin)

Многие производители Таблетки:
Экстракт алтея, 50 мг
Натрия гидрокарбонат, 87 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1–2 таблетки перед едой, курс лечения — 7–14 суток.

■ Терпингидрат

Терпингидрат (Terpin hydrate)

Многие производители Таблетки 250 мг

Частично секретируется бронхиальными железами, стимулирует их секрецию и увеличивает продукцию жидкой составляющей мокроты, тем самым облегчает ее выделение.

В меньшей степени, чем другие отхаркивающие средства, раздражает слизистую ЖКТ.

Входит в состав симптоматических средств против простуды и препаратов против кашля (см. таблицу 47–2 на стр. 369 и таблицу 51–2 на стр. 414).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза для взрослых составляет 250–500 мг, для детей до 1 года — 25–50 мг, 1–2 года — 50 мг, 3–4 года — 100 мг, 5–6 лет — 150 мг, 7–9 лет — 200 мг, 10–14 лет — 250–300 мг. Кратность приема — 3–4 раза в день.

■ Тимьяна экстракт

Туссамаг (Tussamag)

Merckle 9% сироп: флакон 125 и 200 г
Р-р для приема внутрь: флакон 20 и 50 г

Уменьшает вязкость бронхиального секрета и оказывает бронходилатирующее действие. Содержит 4 объемных % этанола.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Сироп назначают взрослым по 10–15 мл сиропа, детям и подросткам 6–17 лет — по 5–10 мл 3–4 раза в день, детям 1–5 лет — по 5 мл 2–3 раза в день.

Капли назначают взрослым по 40–60 капель 3–4 раза в день, детям и подросткам 6–17 лет — по 20–50 капель 3 раза в день, детям 1–5 лет — по 10–25 капель 2–3 раза в день.

Муколитические средства

В качестве муколитических (бронхосекретолитических) средств применяют носители сульфгидрильных групп **ацетилцистеин** и **карбоцистеин**, синтетические производные природного алкалоида визицина **бромгексин** и **амброксол**.

При муковисцидозе пациентам старше 5 лет назначают рекомбинантную человеческую **α-ДНКазу** (пульмозим).

Показания

- Затрудненное отделение мокроты при заболеваниях легких (пневмонии, бронхите, бронхоэктазах, бронхиальной астме, муковисцидозе, ателектазах).
- Профилактика легочных осложнений в послеоперационном периоде, после травм грудной клетки, при уходе за трахеостомой.
- Респираторный дистресс-синдром новорожденных (профилактика и лечение) — **амброксол**.
- Подготовка пациента к бронхоскопии или бронхографии — **ацетилцистеин**, **карбоцистеин**.
- Отит, ринит, синусит (местно) — **ацетилцистеин**, **карбоцистеин**.

Ацетилцистеин применяют также при отравлении парацетамолом в качестве антидота (см. стр. 938).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при бронхиальной астме (при отсутствии густой вязкой мокроты), а также обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ацетилцистеин, **карбоцистеин** — склонность к легочным кровотечениям, кровохарканье, заболевания почек и печени (при применении ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом противопоказаний нет).

Внимание! Не следует комбинировать муколитические средства с противокашлевыми из-за опасности застоя мокроты.

Применение во время беременности и в период лактации

Ацетилцистеин и карбоцистеин — безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена; во время беременности назначают в случае крайней необходимости, грудное вскармливание следует прекратить.

Бромгексин и амброксол — не применяют в I триместре беременности и в период лактации; во II–III триместрах назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Применение у детей

Ацетилцистеин — безопасность применения у детей до 2 лет не установлена.

Бромгексин — не применяют у детей младше 3 лет.
Карбоцистеин и амброксол — данных по ограничению применения у детей нет.

Побочные действия

Изжога, тошнота, рвота, обострение язвенной болезни, диспепсия, аллергические реакции.

Ацетилцистеин, карбоцистеин — бронхоспазм, стоматит, бронхорея, ринорея, тошнота, рвота, шум в ушах, легочное кровотечение (кровохарканье) при длительном применении.

Бромгексин — повышение активности трансаминаз.

При быстром внутривенном введении **амброксола** возможно развитие интенсивных головных болей, оцепенения, адинамии, артериальной гипотензии, одышки и повышения температуры тела с ознобом.

Взаимодействие с другими препаратами

Муколитические средства повышают проникновение антибиотиков (амоксциллина, цефалексина, цефуроксима, эритромицина и тетрациклинов) в бронхиальный секрет.

При одновременном применении с бронхолитиками отмечается взаимное усиление действия.

Противокашлевые и атропиноподобные средства ослабляют действие муколитиков.

Ацетилцистеин снижает всасывание *пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов* из ЖКТ.

Ацетилцистеин усиливает сосудорасширяющий эффект *нитроглицерина*.

■ Ацетилцистеин

N-АЦ-Ратиофарм (N-AC-Ratiopharm)

Merckle Таблетки шипучие 100, 200 и 600 мг

Ацестин (Acestin)

Stada Таблетки 200 и 600 мг

Ацетилцистеин (Acetylcysteine)

Многие производители Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 200 мг
Таблетки 100, 200 и 600 мг
20 % р-р для ингаляций: ампулы 5 и 10 мл
10 % р-р для инъекций: ампула 2 мл
5 % р-р для инъекций: ампула 10 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 25 и 50 мг

АЦЦ (ACC)

Hexal Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 200 мг и 600 мг
Таблетка шипучая 100 и 200 мг
10 % р-р для инъекций: ампула 3 мл
Лонг — таблетка шипучая 600 мг

Ваден (Vadenum)

Pharmasare Порошок для приема внутрь в виде суспензии 200 мг/5 мл: флакон 120 мл

Флуимуцил (Fluimucil)

Zambon Таблетка шипучая 600 мг
Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 100 и 200 мг
10 % р-р для инъекций: ампула 3 мл

Экзомюк (Exomuc)

E. Bouchara Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 200 мг

Свободные сульфгидрильные группы действуют непосредственно на мукопротеины и ДНК (компонент гноя, который обуславливает его вязкость) и разрушают дисульфидные связи, что ведет к разжижению мокроты, а также увеличивает ее объем. Препарат не влияет на фибрин, сгустки крови и живые ткани, однако стимулирует функцию мукозных клеток, секрет которых способен лизировать кровяные сгустки и фибрин. Обладает противовоспалительным действием за счет подавления образования свободных радикалов.

При отравлениях парацетамолом (ацетаминофеном) пополняет запасы глутатиона в печени (см. стр. 938).

Применение в ЛОР практике см. стр. 423.

Дозировка и применение

Вводят в легкие с помощью распылителя или в виде прямых инстилляций через эндотрахеальную трубку или катетер. Применяют также внутрь и парентерально.

Ингаляции ▶

Назначают по 1–10 мл 20 % раствора или по 2–20 мл 10 % раствора через каждые 2–6 ч.

Инстилляции ▶

Вводят в трахею через интубационную трубку или трахеостому взрослым по 1–2 мл 10 % или 20 % раствора через каждые 1–4 ч. Суточная доза составляет 300 мг. Избегают контакта препарата с металлическими предметами.

Внутрь ▶

При острых заболеваниях легких взрослым и подросткам старше 14 лет назначают по 200 мг 2–3 раза в день или 1 таблетку *Long* (600 мг) 1 раз в день.

Детям в возрасте от 2 недель до 2 лет назначают по 50 мг 2–3 раза в день, 2–6 лет — по 100 мг 2–3 раза в день, 6–14 лет — по 200 мг 2 раза в день. Курс лечения составляет 5–7 суток.

При хронических заболеваниях для длительного курса лечения назначают взрослым и подросткам старше 14 лет 400–600 мг/сутки на 1–2 приема, детям 6–14 лет — по 100 мг 3 раза в день.

При муковисцидозе детям от 10 дней жизни до 2 лет назначают по 50 мг 3 раза в день, 2–6 лет — по 100 мг 4 раза в день, старше 6 лет — по 200 мг 3 раза в день. Пациентам с массой тела более 30 кг суточную дозу можно повысить до 800 мг.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно взрослым 300 мг 1 раз в день, детям — 150 мг 1 раз в день, детям грудного

возраста — по 10–15 мг/кг 2 раза в день. При необходимости препарат можно применять внутривенно.

■ Тиамфеникола глицината ацетилцистеинат

Флуимуцил-антибиотик ИТ (Fluimucil-antibiotic IT)

Zambon

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 810 мг (эквивалентно
500 мг тиамфеникола)

Комбинированный препарат антибиотика из группы амфениколов (тиамфеникола) и ацетилцистеина.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Назначают взрослым по 500 мг 2–3 раза в день, детям до 2 лет — по 125 мг 2 раза в день, 3–6 лет — по 250 мг 2 раза в день, 7–12 лет — по 250 мг 3 раза в день.

Местно ▶

Проводят ингаляции по 500 мг 1 раз в день.

Эндобронхиально вводят по 500 мг в 1–2 мл воды 1 раз в день.

Используют также для промывания полостей по 250–500 мг на 1 процедуру.

■ Карбоцистеин

Бронкатар (Bronkatar)

Sanofi-Synthelabo 5 % сироп для взрослых (750 мг/15 мл): флакон 300 мл
2 % сироп для детей (100 мг/5 мл): флакон 125 мл

Бронхобос (Bronchobos)

Bosnalijek Капсулы 375 мг
2,5 и 5 % сироп: флакон 200 мл

Либексин Муко (Libexin Muco)

Sanofi-Winthrop 2 % сироп детский: флакон 125 и 200 мл
5 % сироп: флакон 125, 200 и 300 мл

Мукодин (Mucodyn)

Sanofi-Aventis Капсулы 375 мг
2,5 % сироп (125 мг/5 мл): флакон 200 мл
5 % сироп (250 мг/5 мл): флакон 200 мл

Мукопронт (Mucopront)

Heinrich Капсулы 375 мг
5 % сироп (250 мг/5 мл): флакон 90 мл

Мукосол (Mucosol)

CTS Капсулы 375 мг
5 % сироп (250 мг/5 мл): флакон 110 мл

Флуифорт (Fluifort)

Pharma Riace 9 % сироп: флакон 100 мл
Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 2,7 г/5 г

Флюдитек (Fluditec)

Innotech 2 % сироп (100 мг/5 мл): флакон 125 мл
5 % сироп (250 мг/5 мл): флакон 125 мл

Активирует сиаловую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (уменьшает количество нейтральных гликопептидов, увеличивает — гидроксисиалогликопептидов), восстанавливает вязкость и эластичность слизи.

Способствует регенерации слизистой, нормализует ее структуру, уменьшает число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах. Восстанавливает секрецию иммуноглобулина А и улучшает мукоцилиарный индекс.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 750 мг 3 раза в день, детям 5–12 лет — по 10 мл 2–2,5 % сиропа 4 раза в день, 2–5 лет — по 2,5–5 мл 2–2,5 % сиропа 4 раза в день, новорожденным и детям до 2 лет — по 20–30 мг/кг/сутки на 1–2 приема (не более 100 мг/сутки).

Продолжительность лечения не должна превышать 8–10 суток.

Флуифорт (гранулы): взрослым и подросткам старше 12 лет назначают содержимое 1 пакета (2,7 г) 1 раз в день, детям 5–12 лет — содержимое $\frac{1}{2}$ пакета 1 раз в день. Продолжительность лечения при остром заболевании — 5–6 суток, при хроническом бронхите — по схеме 30 дней лечения, затем 30 дней перерыва (в тяжелых случаях) или по схеме 4 дня лечения + 8 дней перерыва (в начальной стадии заболевания).

■ Бромгексин

Бисолвон (Bisolvon)

Boehringer Таблетки 8 мг
Р-р внутрь 10 мг/5 мл: флакон 100 мл
Сироп 4 и 8 мг/5 мл: флакон 100 и 250 мл
Р-р для инъекций 2 мг/мл: ампула 4 мл

Бромгексин (Bromhexin)

Многие производители Таблетки 4 и 8 мг
Сироп 4 мг/5 мл: флакон 100 мл
Р-р внутрь 0,8 мг/мл: флакон 150 мл

Бронхосан (Bronchosan)

Slovakofarma Р-р внутрь и для ингаляций 0,8 мг/мл: флакон 25 мл

Бронхотил (Bronchotylum)

ICN Сироп 4 мг/5 мл: флакон 100 мл

Веро-бромгексин (Vero-bromhexin)

Верофарм Таблетки 8 мг

Мукокар (Mucocare)

Pharmacare Таблетки 8 мг
Сироп 2 мг/мл: флакон 50 мл

Солвин (Solvin)

Ipca Таблетки 8 мг
Эликсир 4 мг/5 мл: флакон 120 мл

Флегамин (Flegamin)

Polfa, Pliva Таблетки 8 мг
Сироп 4 мг/5 мл флак.
Р-р для инъекций 2 мг/мл: ампула 2 мл

Вызывает деполимеризацию мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул, стимулирует выработку эндогенного сурфактанта. В организме превращается в амброксол.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 14 лет по 8–16 мг 3 раза в день, детям младше 14 лет (или массой тела менее 30 кг) по 8 мг 3 раза в день, детям младше 6 лет — по 4 мг 3 раза в день.

Ингаляционно ▶

Применяют в разведении 1 : 1 дистиллированной водой взрослым 8 мг, детям старше 10 лет — 4 мг, детям 6–10 лет — 2 мг, младше 6 лет — до 2 мг; кратность ингаляций — 2 раза в день.

Парентерально ▶

В тяжелых случаях или в послеоперационном периоде вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно по 2 мг 2–3 раза в день.

■ Амброксол

Амбробене (Ambrobene)

| | |
|----------------|---|
| <i>Merckle</i> | Таблетки 30 мг |
| | Капсулы ретард 75 мг |
| | Р-р внутрь 30 мг/4 мл: флакон 40 и 100 мл |
| | Р-р для инъекций 15 мг/ампула 2 мл |

Амброгексал (Ambrohexal)

| | |
|--------------|--|
| <i>Hexal</i> | Таблетки 30 и 60 мг |
| | Р-р внутрь и для ингаляций 7,5 мг/мл: флакон 50 мл |
| | Сироп 30 мг/мл: флакон 100 мл |

Амброксол (Ambroxol)

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 30 мг |
| | Таблетки ретард 75 мг |
| | Сироп 15 мг/5 мл: флаконы |

Амбросан (Ambrosan)

| | |
|-----------------|----------------|
| <i>Pro.Med.</i> | Таблетки 30 мг |
|-----------------|----------------|

Афлеган (Aflegan)

| | |
|--------------|------------------------------------|
| <i>Solco</i> | Р-р для инъекций 15 мг/ампула 2 мл |
|--------------|------------------------------------|

Капли бронховерн (Tropfen bronchovern)

| | |
|---------------------------|--|
| <i>Pharma Wernigerode</i> | Р-р внутрь 7,5 мг/мл (15 капель): флакон 50 и 100 мл |
|---------------------------|--|

Лазолван (Lasolvan)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Boehringer</i> | Таблетки 30 мг |
| | Р-р внутрь и для ингаляций 7,5 мг/мл: флакон 100 мл |
| | Сироп 15 мг/мл и 30 мг/мл: флакон 100 мл |

Медовент (Medovent)

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| <i>Medochemie</i> | Капсулы ретард 75 мг |
| | Эликсир 15 мг/5 мл: флакон 100 мл |

Фервекс от кашля (Fervex chesty cold)

| | |
|-------------|----------------|
| <i>UPSA</i> | Таблетки 30 мг |
|-------------|----------------|

Флавамед (Flavamed)

| | |
|-------------------------------|--|
| <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Таблетки 30 мг |
| | Сироп 15 мг/5 мл: флаконы 60, 100 и 200 мл |

Халиксол (Halixol)

| | |
|-------------|---------------------------------|
| <i>Egis</i> | Таблетки 30 мг |
| | Сироп 15 мг/5 мл: флакон 100 мл |

Активный метаболит бромгексина. Стимулирует серозные клетки желез слизистой бронхов, восстанавливая нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты; активирует гидролиз, разжижает мокроту, улучшает мукоцилиарный клиренс и вентиляцию легких, а также стимулирует выработку сурфактанта.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 30 мг 2–3 раза в день; максимальная суточная доза составляет 180 мг.

Детям 5–12 лет назначают по 15 мг 2–3 раза в день, 2–5 лет — по 7,5 мг 3 раза в день, до 2 лет — по 7,5 мг 2 раза в день.

Капсулы ретард назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 1 раз в день.

Ингаляционно ▶

Взрослым и детям старше 5 лет проводят 1–2 ингаляции в день по 15–22,5 мг, детям младше 5 лет — 1–2 ингаляции в день по 15 мг.

Парентерально ▶

Вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно взрослым по 15 мг (в тяжелых случаях — по 30 мг) 2–3 раза в день, детям — по 1,2–1,6 мг/кг 3 раза в день.

Для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных беременным в сроке менее 34 недель вводят внутривенно медленно (в течение 4 ч) 1000 мг 1 раз в сутки в течение трех суток, но не более чем за 5 дней до родов. Повторить курс лечения можно не ранее, чем через 2 недели.

При респираторном дистресс-синдроме новорожденных вводят внутримышечно или внутривенно 10 мг/кг/сутки на 3–4 введения. При необходимости дозу можно постепенно увеличить до 30 мг/кг/сутки.

■ α-ДНКазы (дорназ альфа)

Пульмозим (Pulmozyme)

| | |
|--------------|--|
| <i>Roche</i> | Р-р для ингаляций 2,5 мг (2500 ЕД)/ампула 2,5 мл |
|--------------|--|

Рекомбинантная человеческая ДНКазы с молекулярным весом около 37 000 дальтон. При ингаляционном введении разрушает внеклеточную ДНК разрушенных лейкоцитов, накапливающуюся в мокроте при муковисцидозе и сопутствующей инфекции. Таким образом, уменьшает вязкость и облегчает выделение секрета, улучшая функцию внешнего дыхания. Практически не всасывается при ингаляционном применении и не оказывает системного действия.

Длительность применения должна быть не менее 14 суток (лучшие результаты лечения получены при 6-месячном курсе). Имеется клинический опыт применения препарата продолжительностью до 12 месяцев.

Показания

Муковисцидоз у пациентов старше 5 лет с функциональной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы.

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с ФЖЕЛ менее 40 % не установлена.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности применяют в случае крайней необходимости, грудное вскармливание следует прекратить; безопасность применения у детей младше 5 лет не установлена.

Побочные действия

Встречаются ненамного чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо, и возможно, связаны с основным заболеванием.

Наиболее частые: фарингит, ларингит, изменение голоса, аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница), боли в грудной клетке.

Другие: астения, лихорадка, гриппоподобные симптомы, недомогание, сепсис.

Во время лечения зафиксированы случаи смерти; причинами смерти стали остановка сердца, апноэ, легочное сердце, сердечная недостаточность, кровохарканье, пневмония, пневмоторакс и дыхательная недостаточность.

Взаимодействие с другими препаратами

Хорошо сочетается с компонентами обычной терапии при обострении хронических неспецифических заболеваний легких: антибиотиками (внутрь, парентерально и ингаляционно), бронхолитиками, ферментами, витаминами, кортикостероидами (внутрь и ингаляционно) и анальгетиками.

Не следует смешивать препарат с другими средствами в одном ингаляторе.

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

Применяют при помощи специальных джет-ингаляторов (не рекомендуют использовать ультразвуковые ингаляторы и смешивать препарат с другими лекарственными средствами или растворителями). Назначают 1 дозу (2,5 мг) в сутки, у некоторых пациентов старше 21 года лучшего эффекта можно добиться, применяя до 2 доз в день.

Противокашлевые средства

В качестве симптоматических противокашлевых средств применяют препараты центрального (наркотические и ненаркотические) и периферического действия со слабыми местноанестезирующими и анальгезирующими свойствами.

Ненаркотические противокашлевые средства центрального действия

В качестве противокашлевых средств центрального действия используют наркотические (кодеин) и ненаркотические препараты, как близкие по строению к опиатам (декстрометорфан, глауцин), так и отличные от них (бутамират, окселадин, пентоксиверин). Определенной противокашлевой активностью обладают антигистаминные средства, угнетающие активность кашлевого центра: **дифенгидрамин** (димед-рол), см. стр. 382.

Показания

- Временное облегчение непродуктивного кашля, обусловленного раздражением гортани, трахеи и бронхов (например, при простуде, вдыхании раздражающих веществ).
- Коклюш — **бутамират**.

Внимание! Не следует применять противокашлевые средства при повышенной продукции мокроты, а также при хроническом кашле, сопровождающемся повышенной бронхиальной секрецией (например, при курении, бронхиальной астме, эмфиземе).

■ Декстрометорфан

Робитуссин (Robitussin)

Wyeth-Lederle Микстура 3,75 и 7,5 мг/5 мл:
флакон 100 мл

Туссал (Tussal)

Биофарм Таблетки 15 мг

D-изомер кодеинового аналога леворфанолола, не обладает анальгетическими свойствами и не вызывает привыкания. Действует на уровне ЦНС, повышая порог кашлевой чувствительности. Доза декстрометорфана 15–30 мг эквивалента 8–15 мг кодеина. Не подавляет функцию реснитчатого эпителия дыхательных путей и не вызывает свойственных кодеину побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Входит в состав комбинированных противокашлевых средств (см. таблицу 51–2 на стр. 415) и средств против простуды (таблица 47–2 на стр. 369).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Токсичность

Нарушение сенсорной чувствительности, атаксия, невнятность речи, дисфория, у *детей* — атаксия, угнетение дыхания, судороги.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении с *ингибиторами MAO* может развиваться артериальная гипотензия, повышение температуры тела, тошнота,

миоклонические судороги в икроножных мышцах, кома и смерть (однако точная связь с приемом препаратов не установлена).

Комбинация декстрометорфана и *флуоксетина* может вызвать галлюцинации (избегают одновременного применения, рекомендуют использовать другие противокашлевые средства).

Хинидин повышает концентрацию в крови и токсические действия декстрометорфана.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 10–30 мг через каждые 4–8 ч (не более 120 мг/сутки), детям 6–12 лет — по 5–10 мг через каждые 4 ч или по 15 мг через каждые 6–8 ч (не более 60 мг/сутки), 2–6 лет — по 2,5–7,5 мг через каждые 4–8 ч (не более 30 мг/сутки).

Детям до 2 лет назначают только под контролем врача.

■ Глауцин

Глаувент (Glauvent)

Sopharma Драже 10 и 40 мг

Глауцин (Glaucin)

Многие производители Драже 40 мг
Сироп 40 мг/5 мл: флакон 150 мл
Сироп для детей 5 мг/5 мл: флакон 60 мл

Алкалоид растения мачек желтый, снижает возбудимость кашлевого центра без угнетения дыхательного центра и не вызывает привыкания. Обладает слабыми адреноблокирующими свойствами.

Входит в состав комбинированных противокашлевых средств (см. таблицу 51–2 на стр. 415).

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, острый период инфаркта миокарда.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, слабость, тошнота, головокружение, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают взрослым по 40 мг 2–3 раза в день, в тяжелых случаях для подавления ночного кашля — 80 мг на ночь. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Детям старше 4 лет назначают по 10 мг 2–3 раза в день.

■ Бутамират

Синекод (Sinecod)

Novartis Р-р внутри 5 мг/мл (22 капли): флакон 20 мл
Сироп 7,5 мг/5 мл: флакон 200 мл

Снижает возбудимость кашлевого центра и раздражение слизистых, расширяет бронхи.

Входит в состав комбинированных противокашлевых средств (см. таблицу 51–2 на стр. 415).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не следует назначать препарат в I триместре беременности, во II–III триместрах назначают по строгим показаниям. В период лактации используют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Побочные действия

Головокружение, тошнота, диарея, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Капли назначают детям в возрасте от 2 месяцев до 1 года по 10 капель 4 раза в день, 1–3 года — по 15 капель 4 раза в день, старше 3 лет — по 25 капель 4 раза в день.

Сироп назначают детям 3–6 лет по 7,5 мг (5 мл) 3 раза в день, 6–12 лет — по 15 мг (10 мл) 3 раза в день, старше 12 лет — по 22,5 мг (15 мл) 3 раза в день, взрослым — по 15 мл 4 раза в день.

Наркотические противокашлевые средства

■ Кодеин

Нео-кодион (Neo-codion)

E. Bouchara Таблетки 25 мг кодеина камфосульфоната (14,92 мг кодеина)
Сироп для взрослых 25,8 мг кодеина камфосульфоната (15,4 мг кодеина)/15 мл: флакон 180 мл
Сироп для детей 5,5 мг кодеина камфосульфоната (3,3 мг кодеина)/5 мл: флакон 125 мл

Природный опиат (метилморфин), обладает умеренной анальгезирующей активностью, подавляет дыхательный и кашлевой центры, вызывает зависимость при длительном применении. Возбуждение опиатных рецепторов в кишечнике вызывает расслабление гладкой мускулатуры, снижение перистальтики и спазм сфинктеров.

Входит в состав комбинированных противокашлевых средств (см. таблицу 51–2 на стр. 414).

Показания

- Приступообразный непродуктивный кашель.
- Болевой синдром (см. стр. 6).
- Диарея (см. стр. 455).

Противопоказания

Гиперчувствительность, бронхиальная астма, пневмония, дыхательная недостаточность, неста-

бильная гемодинамика, сердечные аритмии, интоксикационная диарея, гипокоагуляция.

Осторожно назначают пациентам с повышенным внутричерепным давлением (при черепно-мозговой травме, эпилепсии), при опасности угнетения дыхательного центра (например, у ослабленных пациентов или при алкогольной интоксикации), гипотиреозе, лихорадке, болезни Аддисона, неспецифическом язвенном колите, гипертрофии простаты, нарушении функции печени и почек.

Не применяют во время беременности (особенно в I триместре), грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают детям до 2 лет.

Внимание! Назначение кодеина пациентам с болями в животе может помешать правильной установке диагноза.

Побочные действия

В дозах, применяемых для подавления кашля, побочные реакции редки.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания.

Со стороны ЦНС: эйфория, дисфория, угнетение функции ЦНС, головная боль, слабость, галлюцинации, дезориентация, расстройство зрения, судороги.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, рвота, атония кишечника, запор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, сердечные аритмии, обморок, ортостатическая гипотензия,

Другие: атония мочевого пузыря, задержка мочи, антидиуретический эффект, аллергические реакции.

Предупреждение

Избегают длительного применения кодеина, т. к. он вызывает привыкание и лекарственную зависимость (в меньшей степени, чем морфин и героин). «Синдром отмены» проявляется зевотой, потливостью, слезотечением, ринореей, расстройством сна, гусяной кожей, раздражительностью, тремором, тошнотой, рвотой и диареей.

Лечение симптоматическое; особое внимание уделяют поддержанию водно-электролитного баланса.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие веществ, угнетающих функцию ЦНС, в т. ч. *алкоголя*.

Налоксон и *налтрексон* являются специфическими антагонистами кодеина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При кашле назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 10–20 мг 4 раза в день (максимально — 120 мг/сутки), детям 6–12 лет — по 5–10 мг 4–6 раз в день (максимально — 60 мг/сутки), 2–6 лет — по 2,5–5 мг через каждые 4–6 ч (максимально — 30 мг/сутки).

Противокашлевые средства периферического действия

■ Леводронпропизин

Левопронт (Levopront)

Heinrich

Сироп 60 мг/10 мл: флакон 60 и 120 мл
Р-р внутрь 60 мг/мл (20 капель):
флакон 15 мл

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени.

Не назначают во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей до 2 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: утомляемость, обмороки, сонливость, расстройство сознания, головокружение, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, изжога, диарея.

Другие: тахикардия, кожные аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 10 мл (мерный стаканчик) или по 20 капель 1–3 раза в день (с интервалом не менее 6 ч), детям 2–12 лет — по 1 мг/кг (сироп) 1–3 раза в день. Длительность лечения не должна превышать 1 неделю.

■ Преноксдиазин

Либексин (Libexin)

Chinoïn

Таблетки 100 мг

Блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса (за счет местноанестезирующего эффекта), проявляет также бронхолитическую и противовоспалительную активность.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Онемение и сухость слизистой оболочки полости рта и горла, тошнота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 100–200 мг 2–4 раза в день, детям — по 25–50 мг 3–4 раза в день.

При подготовке пациента к инструментальным методам исследования дыхательных путей назначают за

1 ч до исследования 0,9–3,8 мг/кг (в комбинации с атропином).

Комбинированные препараты против кашля

Конкретный выбор комбинированного препарата против кашля зависит от многих факторов, в первую очередь, от цели применения.

В состав комбинированных препаратов входят отхаркивающие, противокашлевые, антигистаминные средства (в качестве противоаллергического компонента), симпатомиметики (для уменьшения отека и гиперемии слизистых), бронхолитики и некоторые

другие вещества. Компоненты комбинированных препаратов против кашля представлены в таблице 51–1. **Левоментол** обладает умеренным спазмолитическим действием, **ментол** — местнораздражающим и антисептическим, а также вызывает ощущение прохлады, **эвкалиптовое масло** обладает антисептическим и раздражающим действием с отхаркивающим эффектом, **парацетамол** — ненаркотический анагетик (см. стр. 17).

Следует отметить, что «парадоксальность сочетания противокашлевого и отхаркивающего средств очевидна. Комбинация таких средств научно не обоснована» (Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт).

Комбинированные средства против кашля представлены в таблице 51–2.

Таблица 51–1. Компоненты комбинированных препаратов против кашля

| Отхаркивающие средства | Противокашлевые средства | Симпатомиметики | Антигистаминные средства | Бронхолитики | Другие |
|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|--------------------|
| Амброксол | Кодеин | Псевдоэфедрин | Прометазин | Сальбутамол | Левоментол |
| Аммония хлорид | Бутамират | Фенилпропанол-амин | Хлорфенамин | Теофиллин | Ментол |
| Бромгексин | Глауцин | | Хлорфенирамин | Эфедрин | Эвкалиптовое масло |
| Гвайфенезин | Декстрометорфан | | Фенилтолоксамин | | Парацетамол |
| Натрия гидрокарбонат | | | | | |
| Терпингидрат | | | | | |
| Корень солодки | | | | | |
| Трава термопсиса | | | | | |

Таблица 51–2. Комбинированные противокашлевые средства

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|--|---|--|
| Комбинированные средства с кодеином | | |
| Коделак (Codelac) <i>ICN</i> | Таблетки: Кодеин, 8 мг Натрия гидрокарбонат, 200 мг Корень солодки, 200 мг Трава термопсиса, 20 мг | По 1 таблетке 2–3 раза в день |
| Кодипронт (Codipront) <i>Heinrich</i> | Капсулы: Кодеин, 30 мг Фенилтолоксамин, 10 мг Сироп: флакон 90 мл — в 5 мл Кодеин, 11,1 мг Фенилтолоксамин, 3,6 мг | Взрослым — по 1 капсуле или по 3 мерных ложки (15 мл) 2 раза в день, детям 2–3 лет — по 2,5 мл 2 раза в день, 3–6 лет — по 5 мл 2 раза в день, 6–14 лет — по 10 мл 2 раза в день |
| Терпинкод (Terpincod) <i>ICN</i> | Таблетки: Кодеин, 8 мг Терпингидрат, 250 мг Натрия гидрокарбонат, 250 мг | По 1 таблетке 2–3 раза в день |
| Другие комбинированные средства против кашля | | |
| Аскорил экспекторант (Ascoril expectorant) <i>Glenmark</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 10 мл Сальбутамол, 2 мг Бромгексин, 4 мг Гвайфенезин, 100 мг Ментол, 1 мг | Взрослым — по 10 мл 3 раза в день, детям младше 6 лет — по 5 мл 3 раза в день, 6–12 лет — по 5–10 мл 3 раза в день |
| Баладекс (Baladex) <i>Alofarm</i> | Сироп: флакон 150 мл — в 5 мл: Гвайфенезин, 30 мг Теофиллин, 50 мг | Взрослым и детям с массой тела более 40 кг — по 5–10 мл 2–3 раза в день, детям с массой тела менее 40 кг — 11–16,5 мг (в расчете на теофиллин)/кг/сутки на 2–3 приема |

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|--|---|---|
| Бронхолитин (Broncholytin) <i>Balkanpharma</i> | Сироп: флакон 125 мл — в 5 мл: Глауцин, 5 мг Эфедрин, 4 мг Масло базилики, 5 мг | Взрослым — по 1 столовой ложке 3–4 раза в день, детям 3–10 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день, старше 10 лет — по 2 чайные ложки 3 раза в день |
| Бронхоцин (Bronchocin) <i>Balkanpharma</i> | Сироп: флакон 125 мл — в 5 мл: Глауцин, 5,75 мг Эфедрин, 4,6 мг Масло базилики, 5,75 мг | Взрослым — по 1 столовой ложке 3–4 раза в день, детям 3–10 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день, старше 10 лет — по 2 чайные ложки 3 раза в день |
| Гликодин (Glycodin) <i>Alembic</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 5 мл: Декстрометорфан, 10 мг Терпингидрат, 10 мг Левоментол, 3,75 мг | Взрослым — по 1 чайной ложке 3–4 раза в день, детям 4–6 лет — по 1/4 чайной ложки 3–4 раза в день, 7–12 лет — по 1/2 чайной ложки 3–4 раза в день |
| Джосет (Joset) <i>Unique</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 5 мл: Сальбутамол, 1 мг Бромгексин, 2 мг Гвайфенезин, 50 мг Левоментол, 0,5 мг | Взрослым — по 10 мл 3 раза в день, детям 6–12 лет — по 5–10 мл 3 раза в день, младше 6 лет — по 5 мл 3 раза в день |
| Зедекс (Zedex) <i>Wockhardt</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 10 мл Бромгексин, 8 мг Декстрометорфан, 10 мг Аммония хлорид, 100 мг Ментол, 5 мг | Взрослым — по 2 чайные ложки 3–4 раза в день, детям 6–12 лет — по 1/2–1 чайные ложки 3–4 раза в день, дети 2–6 лет — по 1/2 чайные ложки 3–4 раза в день |
| Кашнол (Kasnol) <i>Sedate</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 5 мл: Сальбутамол, 1 мг Бромгексин, 2 мг Гвайфенезин, 50 мг Рацементол, 0,5 мг | Взрослым — по 10 мл 3 раза в день, детям 6–12 лет — по 5–10 мл 3 раза в день, младше 6 лет — по 5 мл 3 раза в день |
| Мукодекс (Mucodex) <i>Unichem</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 5 мл Декстрометорфан, 6,5 мг Бромгексин, 4 мг Хлорфенамин, 4 мг | |
| Неотуссин (Neotussin) <i>Фармтехнология</i> | Сироп: флакон 100 мл — в 5 мл Гвайфенезин, 100 мг Декстрометорфан, 10 мг | Взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мл 3–4 раза в день, детям 6–12 лет — по 5 мл 3–4 раза в день |
| Протиазин экспекторант (Prothiazine expectorant) <i>CTS</i> | Сироп: флакон 110 мл — в 5 мл: Прометазин 5 мг Гвайфенезин, 45 мг Ипекакуаны экстракт 10 мг | Взрослым — по 10–15 мл 2–3 раза в день, детям 5–10 лет — по 5 мл 2–3 раза в день, 2–5 лет — по 2,5–5 мл 2–3 раза в день |
| Солвин плюс (Solvain plus) <i>Ipsa</i> | Таблетки: Бромгексин, 8 мг Псевдоэфедрин, 60 мг Р-р внутрь: флакон 60 мл — в 5 мл: Бромгексин, 4 мг Псевдоэфедрин, 30 мг | Взрослым — по 1 таблетке или 10 мл раствора 3–4 раза в день, детям 3–4 лет — по 2,5 мл 3 раза в день, 5–14 лет — по 5 мл 3 раза в день |
| Стоптуссин (Stoptussin) <i>Ivax</i> | Р-р внутрь: флакон 10 мл — в 1 мл (30 капель): Гвайфенезин, 100 мг Бутамират, 4 мг | Детям с массой тела менее 7 кг — по 8 капель 3–4 раза в день, 7–12 кг — по 9 капель 3–4 раза в день, 12–20 кг — по 14 капель 3 раза в день, 20–30 кг — по 14 капель 3–4 раза в день, 30–40 кг — по 16 капель 3–4 раза в день, 40–50 кг — по 25 капель 3 раза в день, 50–70 кг — по 30 капель 3 раза в день, 70–90 кг — по 40 капель 3 раза в день |
| Таблетки от кашля (Tablettae contra tussim) <i>Многие производители</i> | Таблетки: Трава термопсиса, 6,7 мг Натрия гидрокарбонат, 250 мг | |



| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|--|--|--|
| Трисолвин (Trisolvin) <i>Amoun</i> | Капсулы: Амброксол, 30 мг Гвайфенезин, 100 мг Теofilлин, 60 мг Сироп: флакон 60 и 120 мл — в 5 мл: Амброксол, 15 мг Гвайфенезин, 30 мг Теofilлин, 50 мг | Взрослым — по 1–2 капсулы или по 15–30 мл сиропа 3 раза в день, детям 1–3 лет — по 2,5 мл сиропа 3–4 раза в день |
| Туссин плюс (Tussin plus) <i>Sagmel</i> | Р-р внутрь: флакон 118 мл — в 5 мл: Гвайфенезин, 100 мг Декстрометорфан, 10 мг | Взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мл, детям 3–6 лет — по 2,5 мл, 6–12 лет — по 5 мл через 4 ч |
| Фервекс от сухого кашля (Fervex dry cough) <i>UPSA</i> | Гранулы приема внутрь в виде р-ра — пакет: Парацетамол, 300 мг Декстрометорфан, 15 мг Аскорбиновая кислота, 150 мг | Растворяют содержимое пакета в горячей воде и принимают до 4 раз в сутки |
| Эф-туссин <i>Maxpharma</i> | Таблетки: Парацетамол, 250 мг Декстрометорфан, 10 мг Аскорбиновая кислота, 250 мг | Растворяют 1 таблетку в $\frac{1}{2}$ стакана горячей воды и принимают внутрь 2–3 раза в сутки |

Глава 52

Легочные сурфактанты

Сурфактант — поверхностно активное вещество, уменьшающее поверхностное натяжение на границе жидкости и воздуха в конце выдоха и препятствующее спадению альвеол и развитию ателектазов. На 80–90 % сурфактант состоит из фосфолипидов. Его синтезируют пневмоциты II типа. Недостаток сурфактанта лежит в основе патогенеза многих тяжелых легочных заболеваний, в т. ч. респираторного дистресс-синдрома новорожденных (заболевания, связанного с недоразвитием легких у недоношенных).

Для ускорения созревания легких плода в антенатальном периоде беременным в сроке менее 34 недель с высоким риском преждевременных родов назначают **глюкокортикоиды** (см. стр. 567), при противопоказаниях к их применению используют **амброксол** (см. стр. 410).

Родившимся недоношенным детям при недостатке сурфактанта в качестве его искусственного заменителя применяют естественный человеческий сурфактант, получаемый из амниотической жидкости во время операции кесарева сечения при доношенной беременности, животные сурфактанты, получаемые из легких свиней или телят, а также синтетический сурфактант.

Сурфактант вводят в трахею через интубационную трубку, предварительно рекомендуют произвести тщательную санацию трахеобронхиального дерева. Действие препарата наступает сразу. Экзогенный сурфактант стабилизирует альвеолы путем уменьшения поверхностного натяжения, таким образом, улучшает вентиляционно-перфузионные отношения и газообмен в легких; увеличивает также эластичность и растяжимость легких, снижая риск механических осложнений (например, пневмоторакса). Для обеспечения равномерного распределения препарата при его введении целесообразно менять положение тела. Необходимо избегать гипероксии за счет резкого повышения насыщения крови кислородом. Избегают проводить санацию трахеобронхиального дерева в течение 2 ч после применения сурфактанта.

У некоторых детей улучшение функции легких наблюдают после однократного введения сурфактанта, у других требуется многократное применение (например, при ухудшении оксигенации после первоначального улучшения состояния). Неэффективность сурфактанта может свидетельствовать о присоединении сепсиса, наличии легочной гипертензии или развитии синдрома утечки воздуха из легких (пневмоторакс, интерстициальная эмфизема).

Показания

- Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорожденных высо-

кого риска или с признаками незрелости легких — применяют обычно в первые 2 ч жизни у новорожденных, нуждающихся в интубации трахеи и проведении ИВЛ.

- Заместительная терапия РДС новорожденных — применяют обычно в возрасте 2–24 ч.

Противопоказания

Неизвестны, но безопасность применения у новорожденных с массой тела менее 700 г не установлена (возможно, у новорожденных с массой менее 700 г выше риск развития легочных кровотечений).

Побочные действия

Обычно связаны с техникой введения препарата: преходящая брадикардия, снижение насыщения крови кислородом, появление хрипов. Возможна обструкция эндотрахеальной трубки слизистым секретом (после введения препарата целесообразно в течение 1 мин проводить ручную вентиляцию легких, затем продолжить ИВЛ).

При появлении возбуждения у ребенка, кашля и заброса препарата в интубационную трубку, а также при развитии цианоза, снижения насыщения тканей кислородом и резком изменении частоты сердечных сокращений и АД скорость введения препарата следует уменьшить.

Отмечено также некоторое повышение риска развития легочных кровотечений и развитие синдрома утечки воздуха из легких.

Контроль

До введения: положение интубационной трубки.

После введения: параметры вентиляции и насыщение крови кислородом (поддерживают сатурацию не выше 96 %). Может потребоваться уменьшение содержания кислорода во вдыхаемой смеси и частоты дыхания. Через 15–30 мин после применения сурфактанта необходим контроль газового состава крови, в течение суток — проведение рентгенографии легких.

Альвеофакт (Alveofakt)

Boehringer Суспензия 50 мг/мл: флакон 1,2 мл

Сурфактант из легких крупного рогатого скота.

Дозировка и применение

Эндотрахеально ▶

Вводят 1,2 мл/кг (50 мг/кг), при необходимости введение повторяют еще трижды. В течение первых 5 ч жизни общая доза альвеофакта не должна превышать 200 мг/кг.

Куросурф (Curosurf)

CSC Суспензия 120 мг/флакон 1,5 и 3 мл

Свиной легочной сурфактант (**Порактант альфа**), препарат хранят при температуре от плюс 4°C до плюс 8°C.

Дозировка и применение

Эндотрахеально ▶

Препарат предварительно подогревают до температуры 37°C. Вводят в дозе 100–200 мг/кг (1,25–2,5 мл/кг) струйно в положении ребенка на спине и срединном положении головы (при введении препарата ИВЛ прекращают, затем сразу возобновляют). При необходимости введение можно повторять по 100 мг/кг через каждые 12 ч (если ребенок еще интубирован).

Профилактически рекомендуют применять в первые 15 мин после рождения в дозе 100–200 мг/кг; через 6–12 ч введение можно повторить в дозе 100 мг/кг.

Максимальная общая доза составляет 300–400 мг/кг.

Сурванта (Survanta)

Abbott

Суспензия 25 мг/мл: флакон 4 и 8 мл

Бычий легочной сурфактант (**Берактант**), препарат хранят при температуре от плюс 4°C до плюс 8°C.

Дозировка и применение

Эндотрахеально ▶

Препарат предварительно подогревают до температуры 37°C. Вводят 4 мл/кг (100 мг/кг) в 4 приема с интервалами не менее 30 с, при этом после введения каждой четвертой части дозы положение тела ребенка меняют. При необходимости повторяют введение в течение первых 48 ч жизни через каждые 6 ч всего до 4 доз.

Сурфактант БЛ

Биосурф

Порошок лиоф. 75 мг/флакон 10 мл

Натуральный человеческий сурфактант.

Дозировка и применение

Эндотрахеально ▶

Суспензию предварительно разводят 0,9 % раствором натрия хлорида до получения концентрации 10 мг/мл и подогревают до 37°C. Вводят в дозе 50 мг/кг (в объеме 5 мл/кг) медленно в течение 60–90 мин (желательно при помощи инфузионного насоса), при этом половину дозы вводят в положении ребенка на одном боку, вторую половину — на другом. Кратность введения — 1–2 раза с интервалом 6–24 ч.

При постнатальной пневмонии назначают ежедневно в течение 2–5 суток.

Экзосурф для новорожденных (Exosurf Neonatal)

Glaxo

Порошок для инъекций: флакон 108 мг

Синтетический легочной сурфактант, содержит **Колфосцерил пальмитат** (DPPC), снижающий поверхностное натяжение, а также гексадеканол (облегчает повторное распространение колфосцерила и его адсорбцию) и тилоксапол (облегчает разведение препарата). Раствор для введения готовят *ex tempore*.

Дозировка и применение

Эндотрахеально ▶

Разводят содержимое флакона 8 мл воды для инъекций. Вводят медленно в дозе 5 мл/кг (67,5 мг/кг) через специальный прилагаемый адаптер к интубационной трубке, причем первую половину дозы вводят в течение 1–2 мин в положении ребенка на спине, затем поворачивают голову и туловище пациента на 45° направо и продолжают ИВЛ в течение 30 с в таком положении. Затем возвращают ребенка в положение на спине и вводят вторую половину дозы в течение 1–2 мин, после чего поворачивают голову и туловище пациента на 45° влево и проводят ИВЛ в течение 30 с в таком положении.

Профилактически первую дозу вводят вскоре после рождения; при необходимости введение можно повторить еще дважды — через 12 и 24 ч (если пациент еще интубирован). При применении с лечебной целью вводят дважды с интервалом 12 ч.

Глава 53

Ингибиторы α_1 -протеиназы

Дефицит ингибитора α_1 -протеиназы — наследственная патология, передаваемая по аутосомно-рецессивному типу, медленно прогрессирующая, проявляется на третьем-четвертом десятке жизни и обычно приводит к смерти. Пациентам с клиникой панацинарной эмфиземы проводят заместительную терапию ингибитором α_1 -протеиназы.

Проластин (Prolastin)

Bayar Порошок для инъекций не менее
20 мг/мл: флакон 500 мг и 1000 мг

Препарат получают из плазмы доноров. Несмотря на технологию приготовления, риск передачи кровяных инфекций (ВИЧ, вирусных гепатитов В и С) все же существует.

Показания

Врожденный дефицит ингибитора α_1 -протеиназы (назначают для постоянной заместительной терапии пациентам с клиникой панацинарной эмфиземы).

Противопоказания

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена (беременным назначают только в случае явной необходимости).

Побочные действия

Отсроченная лихорадка (через 12 ч после проведения инфузии), головокружение, умеренно выраженный лейкоцитоз.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят внутривенно медленно (со скоростью 0,08 мл/кг/мин) в дозе 60 мг/кг 1 раз в неделю для повышения и поддержания уровня ингибитора α_1 -протеиназы в крови.

Глава 54

Местные средства для лечения инфекций ЛОР-органов

Местные средства для лечения инфекций уха

При наружном отите местно применяют обычно 3 % спиртовой раствор **борной кислоты**, а также **холина салицилат** и **комбинированные препараты глюкокортикоидов и антибактериальных средств**. В редких случаях при наличии интоксикации назначают антибактериальные средства системно (см. стр. 629).

Для лечения катарального воспаления среднего уха применяют местно противовоспалительные и антисептические средства, гнойных воспалительных заболеваний — антибактериальные и антисептические средства. При бактериальных средних отитах при отсутствии клинического эффекта в течение 24 ч назначают системную антибактериальную терапию (см. таблицу на стр. 629); детям младше 2 лет антибактериальные средства назначают в обязательном порядке.

Средства, содержащие местный анестетик (**отипакс**, **анауран**), оказывают обезболивающее действие. Для обезболивающего эффекта в спиртовой раствор борной кислоты добавляют новокаин. Выраженное симптоматическое действие оказывают **ненаркотические анальгетики** (см. стр. 13).

В случае перфоративного отита в качестве антисептического средства применяют **диоксидин**, из антибактериальных средств — **фторхинолоны** и **рифамицин**. Спиртовые капли и капли, содержащие аминогликозиды (**анауран**, **фугентин**, **гаразон**, **дексона**, **полидекса**, **софрадекс**), при перфорации барабанной перепонки не используют.

При грибковых поражениях уха местно применяют противогрибковые средства (см. стр. 700).

Эплан оказывает бактерицидное, ранозаживляющее и обезболивающее действие. Его применяют при заболеваниях наружного и среднего уха, в т. ч. для лечения отомикоза и экземы.

С целью восстановления проходимости слуховой (евстахиевой) трубы назначают **назальные α -адреносимиметики** (см. стр. 372).

Противовоспалительные средства

■ Холина салицилат

Бротинум (Brotinum)

Ферейн 20 % ушные капли: флакон 10 мл ▶▶▶

Отинум (Otinum)

ICN 20 % ушные капли: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Назначают по 3–4 капли 3–4 раза в день.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

■ Феназон (антипирин)**Отизол (Otizol)**Sagmel Капли ушные: флакон 15 мл — в 1 мл:
Феназон, 50 мг
Бензокаин, 50 мг
Фенилэфрин, 1,25 мг**Отипакс**Biocodex Капли ушные: флакон 15 мл
Феназон, 4 % раствор
Лидокаин, 1 % раствор**Дозировка и применение****Отизол ▶**

Назначают взрослым по 3–4 капли, детям старше 6 месяцев — по 1–2 капли, старше 1 года — по 2–3 капли 3 раза в день.

Отипакс ▶

Назначают по 4 капли 2–3 раза в день.

Курс лечения — не более 10 суток. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

Антибактериальные средства

Комбинацию антибактериального средства и глюкокортикоида смотри таблицу 54–1.

Таблица 54–1. Комбинированные препараты антибактериального средства и глюкокортикоида

| Комбинации | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|---|--|--|---|
| Бетаметазон + гентамицин | Гаразон (Garasone) Schering-Plough | Капли ушные/глазные: флакон 5 мл — в 1 мл: Бетаметазон, 1 мг Гентамицин, 3 мг | По 3–4 капли 2–4 раза в день (можно смачивать тампон каждые 4 ч, меняют тампон через 24 ч). Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки |
| Беклометазон + хлорамфеникол + клотримазол + лидокаин | Кандиботик (Candibiotic) Glenmark | Капли ушные: флакон 5 мл — в 1 мл: Беклометазон, 0,25 мг Хлорамфеникол, 50 мг Клотримазол, 10 мг Лидокаин, 20 мг | Пациентам старше 6 лет по 4–5 капель 3–4 раза в день. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки |
| Дексаметазон + неомицин | Дексона (Dexona) Cadila | Капли глазные/ушные: флакон 2,5 и 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Неомицин, 5 мг | По 3–4 капли 2–4 раза в день. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки |
| Дексаметазон + неомицин + полимиксин В | Полидекса (Polydexa) Bouchara | Капли ушные: флакон 10,5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Неомицин, 10 мг (6 500 ME) Полимиксин В, 10 000 ME | Взрослым по 1–5 капель 2 раза в день, детям — по 1–2 капли 2 раза в день; курс 6–10 суток. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки |
| Дексаметазон + фрамицетин + грамицидин | Софрадекс (Sofradex) Aventis | Капли глазные/ушные: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 0,5 мг Фрамицетин, 5 мг Грамицидин, 0,05 мг | По 2–3 капли 3–4 раза в день в течение до 7 суток. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки |

■ Ципрофлоксацин**Циплокс (Ciprolox)**Cipla 0,3 % глазные/ушные капли:
флакон 5 мл**■ Норфлоксацин****Нормакс (Normax)**Ipsa 0,3 % глазные/ушные капли:
флакон 5 мл**Дозировка и применение**

Назначают по 2–3 капли 4–6 раз в день (вначале доза составляет по 2–3 капли через каждые 2–3 ч).

■ Неомицин + полимиксин В + лидокаин**Анауран (Anauran)**Zambon Капли ушные: флакон 25 мл, в 1 мл:
Неомицин, 5 мг (3250 ME)
Полимиксин В, 10 000 ME
Лидокаин, 40 мг**Дозировка и применение**

Назначают взрослым по 5 капель, детям — по 3–4 капли 2–3 раза в день; курс 6–8 суток.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки

■ Рифамицин**Отофа (Otofa)**Bouchara Капли ушные 26 мг (20 000 ME)/
мл: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Назначают взрослым по 5 капель 3 раза в день или заливают препарат на несколько минут 2 раза в день, детям — по 3 капли 3 раза в день или заливают на несколько минут 2 раза в день.

Курс 1 неделя (дольше 1 недели — при определении чувствительности возбудителя).

■ Фузидиевая кислота + гентамицин**Фугентин (Fugentin)***Ферейн*

Капли назальные и ушные: флакон 5 мл, в 1 мл:
Фузидиевая кислота, 20 мг
Гентамицин, 1 мг

Дозировка и применение

Назначают взрослым по 2–5 капель 3 раза в день, детям — по 1–2 капли 3 раза в день.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

■ Хлорамфеникол**Левомецетин (Levomycesetinum)***Многие*

3 % спиртовой р-р: флакон 25 и

производители

40 мл

Дозировка и применение

Назначают по 3–5 капель 2–3 раза в день.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

Антисептические средства**■ Борная кислота****Борная кислота (Acidum boricum)***Многие*

3 % спиртовой р-р: флакон 10, 15,

производители

20, 25 и 40 мл

Дозировка и применение

Назначают по 3–4 капли 3–4 раза в день.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

■ Диоксидин**Диоксидин (Dioxidin)***Многие*

1 % водный р-р: ампула 5 мл

*производители***Дозировка и применение**

Назначают по 3–4 капли 3–4 раза в день.

Не применяют у детей, а также во время беременности и в период лактации.

■ Мирамистин**Мирамистин (Miramistin)***Инфамед*

0,01 % р-р: флакон 100, 200 и 500 мл

Септомирин (Septomirin)*Белмедпрепараты*

0,01 % р-р: флакон 100 мл

Дозировка и применение

Назначают по 1–2 мл в каждое ухо.

Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

■ Фурацилин (нитрофура)**Фурацилин (Furacilin)***Многие**производители*

Таблетки для приготовления р-ра

наружного 20 мг

1:5000 водный р-р: флакон

1:1500 спиртовой р-р: флакон 40 мл

Дозировка и применение

Водный раствор: по 3–4 капли 2–3 раза в день.

Спиртовой раствор: по 3–4 капли 3–4 раза в день. Не применяют при нарушении целостности барабанной перепонки.

Местные средства для лечения инфекций носа и околоносовых пазух

Острый ринит чаще всего имеет вирусную природу и излечивается самостоятельно. В некоторых случаях для профилактики и лечения вирусной инфекции применяют **иммуномодуляторы** (см. стр. 783, а также **гриппферон**, стр. 717, и **индукторы интерферона**, стр. 799). **Симптоматические средства для лечения простуды** см. стр. 368; **назальные α-адреномиметики** — см. стр. 372.

Для лечения бактериальных инфекций носа и околоносовых пазух местно применяют антибактериальные средства или комбинацию антибактериальных средств с глюкокортикоидами. При бактериальных инфекциях околоносовых пазух антибактериальные средства назначают внутрь или парентерально (см. таблицу на стр. 629). **Мупирицин** используют преимущественно для эрадикации «золотистого» стафилококка (в т. ч. метициллин-устойчивого, MRSA). **Фузафунгин** используют у взрослых и детей старше 2,5 лет при инфекциях верхних дыхательных путей, околоносовых пазух, а также при ОРВИ у пациентов повышенного риска (например, при гормонозависимой бронхиальной астме, гломерулонефрите). Он эффективен в отношении кокковой флоры, а также гемофильной палочки, микоплазм и грибов рода *Candida*.

Комбинированный растительный препарат **синупрет** оказывает муколитическое, противовоспалительное, противовирусное и иммуностимулирующее действие. **Синуфорте** рефлекторно стимулирует секреторные элементы слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (через холинэргический механизм) и усиливает мукоцилиарный транспорт (при отсутствии нарушения оттока). Клинический эффект про-

является значительным усилением ринореи. В качестве побочных действий отмечено чихание, жжение в носу, слезотечение и слюнотечение.

Для разжижения вязкого секрета или гнойного отделяемого из пазух применяют комбинированный препарат **Ринофлуимуцил**. Возможно использовать с этой же целью другие муколитические средства (**ацетилцистеин**, **карбоцистеин**).

Для разжижения вязкого слизистого секрета носовой полости и облегчения дыхания через нос широко используют 0,9 % раствор натрия хлорида. В настоящее время имеется препарат 0,65 % раствора натрия хлорида **Салин**. Изотонический раствор природной морской воды (**физиомер**) оказывает противоотечное действие и улучшает дыхание через нос. Его применяют при острых и хронических (в т. ч. атрофических) ринитах, для профилактики синусита и отита, после операций на полости носа и аденоидомии, а также в качестве гигиенического средства.

Антибактериальные средства

■ Мупироцин

Бактробан (Bactroban)

Glaxo 2 % назальная мазь в тубе 3 г

Дозировка и применение

Для лечения носительства стафилококков (в т. ч. MRSA) вводят в преддверие полости носа 2–3 раза в день в течение 5–7 суток. Курс повторяют не более 1 раза.

■ Фрамицетин

Ринил (Rhinyl)

Pierre Fabre Капли назальные 12,5 мг/мл: флакон 15 мл

Изофра (Isofra)

Bouchara Назальный спрей 12,5 мг (8000 ME)/мл: флакон 15 мл

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 4–6 раз в день, детям — 3 раза в день. Курс обычно 7 суток.

Не применяют для промывания околоносовых пазух.

■ Фузафунгин (фюзафюнжин)

Биопарокс (Bioparox)

Servier Аэрозоль 125 мкг/доза: флакон 400 доз

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 4 ингаляции через рот или через нос каждые 4 ч, детям старше 2,5 лет — каждые 6 ч. Курс — 7–10 суток.

■ Фузидиевая кислота + гентамицин

Фугентин (Fugentin)

Ферейн Капли назальные и ушные: флакон 5 мл, в 1 мл: Фузидиевая кислота, 20 мг Гентамицин, 1 мг

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 2–3 капли 3 раза в день, детям — по 1–2 капли 3 раза в день.

В околоносовые пазухи заливают по 1–1,5 мл.

Комбинация антибактериальных средств и глюкокортикоидов

■ Дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин

Полидекса с фенилэфрином (Polydexa with phenylephrine)

Bouchara Назальный спрей: флакон 15 мл, в 1 мл: Неомицин, 10 мг (6500 ME) Полимиксин В, 10 000 ME Дексаметазон, 250 мкг Фенилэфрин, 2,5 мг

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 3–5 впрыскиваний в день в каждый носовой ход, детям 2,5–15 лет — по 3 впрыскивания в каждый носовой ход. Курс 5–10 суток.

Не применяют для промывания околоносовых пазух.

Антисептические средства

Применяют для промывания околоносовых пазух.

■ Диоксидин

Диоксидин (Dioxidin)

Многие производители 1 % водный р-р: ампула 5 мл

Не применяют у детей, а также во время беременности и в период лактации.

■ Мирамистин

Мирамистин (Miramistin)

Инфамед 0,01 % р-р: флакон 100, 200 и 500 мл

Септомирин (Septomirin)

Белмедпрепараты 0,01 % р-р: флакон 100 мл

■ Фурацилин (нитрофуралин)

Фурацилин (Furacilin)

Многие производители Таблетки для приготовления р-ра наружного 20 мг 1:5000 водный р-р: флакон

Другие средства

■ Масло сосны обыкновенной, мята перечная, масло эвкалиптовое, тимол, гвайязулен, токоферол

Пиносол (Pinosol)
Slovakofarma Капли в нос, крем и мазь интраназальная: флакон 10 мл

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 2–3 капли в каждый носовой ход, детям старше 1 года — по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

■ Ацетилцистеин + тиамогептан

Ринофлуимуцил (Rinofluimucil)
Zambon Капли в нос: флакон 10 мл:
N-Ацетилцистеин, 100 мг
Тиамогептан, 50 мг

Противопоказан при глаукоме.

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 2 впрыскивания в каждый носовой ход, детям — по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3–4 раза в день.

■ Синупрет

Синупрет (Sinupret)
Bionorica Драже
Р-р для приема внутрь: флакон 100 мл

Препарат корня генцианы, цветков первоцвета с чашечкой, травы щавеля, цветков бузины и травы вербены.

Дозировка и применение

Назначают взрослым по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день (до 6 раз), детям 2–6 лет — по 15 капель 3 раза в день, детям старше 6 лет — по 1 драже или по 25 капель 3 раза в день.

Используют во время беременности, безопасность применения в период лактации не установлена. Содержит этанол (16–19 объемных %).

■ Экстракт клубней цикламена

Синуфорте (Sinuforte)
Ивериафарма Порошок для интраназального применения: флакон 50 мг

Противопоказан при полипозе носа.

Дозировка и применение

Проводят впрыскивания 1 раз в день в течение до 10 суток.

■ Изотонический р-р природной морской воды

Физиомер (Physiomer)
PharmaMed Назальный спрей для взрослых и детей старше 2 лет: флакон 135 мл
Baby — назальный спрей для детей младше 2 лет: флакон 115 мл
Форте (strong jet) — назальный спрей для детей старше 6 лет и взрослых: флакон 210 мл

Дозировка и применение

Назначают по 1 впрыскиванию 4 раза в сутки в каждый носовой ход.

■ Аква Марис (Aqua Maris)

Jadran Назальный спрей: флакон 30 мл
Капли в нос для детей: флакон 10 мл

Назальный спрей назначают взрослым по 2–3 впрыскивания до 4–8 раз в день, детям старше 2 лет — по 2 впрыскивания 4 раза, 7–16 лет — до 4–6 раз в день.

Детям до 1 года назначают капли для детей по 2 капли до 4 раз в день.

■ Натрия хлорид

Салин (Salin)
Sagmel 0,65 % р-р: флакон 44 мл

Дозировка и применение

Взрослым назначают по два распыления, детям — по одному распылению в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

Местные средства для лечения инфекций глотки и гортани

При острых инфекциях глотки и гортани применяют таблетки для рассасывания, полоскания, спреи и ингаляции антисептическими и противовоспалительными растворами. При тяжелой бактериальной инфекции глотки назначают антибактериальные средства системно: внутрь или парентерально (см. таблицу 87–1 на стр. 629).

Противовоспалительные средства

■ Бензидамин

Тантум Верде (Tantum Verde)
CSC Таблетки для рассасывания
0,15 % р-р для полоскания: флакон 120 мл
Спрей 255 мкг/доза (0,17 мл): флакон 30 мл

Дозировка и применение

Назначают по 1 таблетке 3–4 раза в день.

Раствором проводят полоскания по 15 мл через каждые 1,5–3 ч (взрослые и подростки старше 12 лет).

Спрей назначают взрослым по 4–8 доз, детям 6–12 лет — по 4 дозы, младше 6 лет — по 1 дозе на каждые 4 кг массы тела (максимально 4 дозы) через каждые 1,5–3 ч.

■ Кетопрофен**ОКИ (ОКИ)**

Pharma Riace Р-р для полоскания 160 мг/10 мл:
флакон 150 мл

Дозировка и применение

Разводят в 100 мл питьевой воды 10 мл для взрослых и 6 мл для детей, применяют 2 раза в день.

■ Флурбипрофен**Стрепфен (Streptfen)**

Boots Таблетки для рассасывания 8,75 мг

Дозировка и применение

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке по мере необходимости, но не более 5 таблеток в сутки. Не рекомендуют принимать таблетки более 3 дней.

Антисептики**■ Амбазон****Фарингосепт (Faringosept)**

Terapia Таблетки для рассасывания 10 мг

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 3–5 таблеток в день в течение 3–4 суток, *детям* — 3 таблетки в день.

■ Биклотимол**Гексадрепс (Hexadrepс)**

Doms Adrian Пастилки сублингвальные

Дозировка и применение

Назначают взрослым 4–6 пастилок в день под язык, детям старше 6 лет — 1–3 таблетки в день. Курс не более 10 суток.

Гексаспрей (Hexaspray)

Doms Adrian Аэрозоль баллон 750 мг/30 г

Дозировка и применение

Назначают взрослым и детям старше 2,5 лет местно по 2 дозы 3 раза в день в течение не более 10 суток.

■ Гексетидин**Гексорал (Hexoral)**

Pfizer 0,1 % р-р наружный: флакон 200 мл
0,2 % спрей баллон 40 мл

Дозировка и применение

Проводят полоскания 2 раза в день (по 10–15 мл) или по 2 впрыскивания 2 раза в день.

■ Гексетидин + метилсалицилат + смесь эфирных масел**Стопангин (Stopangin)**

Ivax Р-р наружный: флакон 100 и
250 мл, в 1 мл:
Гекситидин, 1 мг
Смесь эфирных масел, 1,15 мг
Метилсалицилат, 0,18 мг
Аэрозоль баллон 30 и 45 мл, в 1 мл:
Гекситидин, 1,9 мг
Смесь эфирных масел, 1,4 мг
Метилсалицилат, 0,22 мг

Дозировка и применение

Проводят полоскания 2–5 раз в день (по 10–15 мл) или по 2 впрыскивания (1 раз — в правую сторону, 1 раз — в левую) 2–3 раза в день.

■ Декаметоксин**Септефрил (Septefrilum)**

Борщаговский завод Таблетки для рассасывания 0,2 мг

Дозировка и применение

Для лечения и санации носителей патогенного стафилококка и дифтерийной палочки принимают 4–6 таблеток в сутки.

■ Деквалиний**Ларипронт (Larypront)**

Heinrich Mack Таблетки для рассасывания:
Лизоцим, 10 мг
Деквалиний, 0,25 мг

Эфизол (Efisol)

Balkanpharma Таблетки:
Деквалиний, 250 мкг
Аскорбиновая кислота, 30 мг

Дозировка и применение

Взрослым и детям старше 4 лет назначают по 1 таблетке каждые 2–3 ч (не более 10 таблеток в сутки) в течение 1–2 дней (не более 7 суток).

■ Диоксидин**Диоксидин (Dioxidin)**

Многие производители 1 % водный р-р: ампула 5 мл

Не применяют у детей, а также во время беременности и в период лактации.

Дозировка и применение

Проводят полоскания 4 раза в день в течение 5–7 суток.

■ Мирамистин

Мирамистин (Miramistin)

Инфамед 0,01 % р-р: флакон 100, 200 и 500 мл

Септомирин (Septomirin)

Белмедпрепараты 0,01 % р-р: флакон 100 мл

Дозировка и применение

Проводят полоскания 4–6 раз в день.

■ Повидон-йод (поливидон-йод)

Бетадин (Betadine)

Alkaloid, Egis 7,5 % р-р наружный: флакон 100 мл
10 % р-р наружный: флакон 30, 120 мл и 1 л

Вокадин (Wokadine)

Wockhardt 1 % р-р наружный: флакон 50 мл
5 % р-р наружный: флакон 100 мл

Йододин плюс

Фармтехнология 7,5 % р-р наружный: флакон 100 мл (содержит также масло эвкалипта, ментола и этиловый спирт)

Йодокар

Pharmasare 1 % р-р наружный: флакон 120 мл
10 % р-р наружный: флакон 50 мл

Повидон-йод (Povidone-Iodine)

Zorka 1 % р-р наружный: флакон 100, 500 мл и 5 л
0,75 % р-р пенный наружный: флакон 500 мл и 5 л

Раствор Йодовидона (Sol. Iodovidoni)

Русичи-Фарма 1 % наружный р-р: флакон 50 и 100 мл

Противопоказан при непереносимости йода, гипотиреозе, почечной недостаточности. Осторожно применяют во время беременности и в период лактации

Дозировка и применение

Миндалины обрабатывают тампоном 2–3 раза в день, проводят полоскания 2–5 раз в день (в зависимости от чувствительности пациента используют менее концентрированные растворы).

■ Фурацилин (нитрофурал)

Фурацилин (Furacilin)

Многие производители Таблетки для приготовления р-ра наружного 20 мг
1:5000 водный р-р: флакон

Дозировка и применение

Проводят полоскания полости ротоглотки.

■ Хлоргексидин

Фервекс от боли в горле (Fervex sore throat)

UPSA Таблетки для рассасывания 2 мг

Себидин (Sebidin)

Glaxo Таблетки для рассасывания:
Хлоргексидин, 5 мг
Аскорбиновая кислота, 50 мг

Дозировка и применение

Назначают по 1 таблетке 3–4 раза в день.

■ Цетилперидиний

Хальсет (Halset)

Биофарм Таблетки для рассасывания 1,5 мг

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Дозировка и применение

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 1 таблетке каждые 3 ч, но не более 8 таблеток в сутки. Не рекомендуют принимать таблетки более 3 дней.

Другие средства

Анги Септ Доктора Тайсса (Angi Sept)

Dr.Theiss Naturwaren Таблетки для рассасывания:
2,4-дихлорбензиловый спирт, 1,2 мг
Ментол, 5,4 мг
Анетол, 1,2 мг
Мятное масло, 0,6 мг

Дозировка и применение

Взрослым и детям старше 5 лет назначают по 1 таблетке через каждые 2–3 ч.

Ангин-Хель С (Angin-Heel S)

Heel Таблетки сублингвальные (набор трав)

Дозировка и применение

Назначают по 1 таблетке под язык 3 раза в день.

Астрасепт

Фермента Пастилка:
2,4-дихлорбензиловый спирт, 1,2 мг
Амилметакрезол 0,6 мг

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 1 пастилке через 2 ч (до 8 пастилок в сутки), подросткам старше 12 лет — через 4 ч (до 6 пастилок в сутки).

Ингалипт (Inhalyptum)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Аэрозоль (30 г): Норсульфазол, 750 мг Стрептоцид, 750 мг Тимол, 15 мг Эвкалиптовое масло, 15 мг Мята перечная, 15 мг Спирт этиловый, 1,8 г |
|-----------------------------|--|

Дозировка и применение

Назначают по 1 ингаляции 3–4 раза в день.

Каметон (Camethonum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Аэрозоль (хлорбутанол, камфора, ментол, масло эвкалипта и вазелин, а также фреон): флакон 30 мл |
|-----------------------------|---|

Дозировка и применение

Взрослым и детям старше 5 лет назначают по 1 ингаляции 3–4 раза в день.

Камфомен (Camphomenum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Аэрозоль (спиртовой р-р фурацилина, камфора, ментол, масло эвкалипта, касторовое и оливковое, а также фреон): флакон 35 и 45 мл |
|-----------------------------|---|

Дозировка и применение

Взрослым и детям старше 5 лет назначают по 1 ингаляции 3–4 раза в день.

Орасепт (Orasept)

| | |
|---------------|--|
| <i>Sagmel</i> | 1,4 % водно-глицериновый р-р фенола: флакон 177 мл |
|---------------|--|

Дозировка и применение

Распыляют по 3–5 раз в сутки. Препарат можно заглатывать.

Пектусин (Pectusinum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Татхимфарм-препараты</i> | Таблетки для рассасывания: Ментол, 4 мг Масло эвкалипта, 0,5 мг |
|-----------------------------|---|

Дозировка и применение

Держат во рту до полного рассасывания.

Проподез (Propodezum)

| | |
|------------------------------|--|
| <i>Бактерийные препараты</i> | Таблетки для рассасывания: Прополис, 33,7 мг Аскорбиновая кислота, 50 мг |
|------------------------------|--|

Дозировка и применение

Принимают 4–6 таблеток в сутки.

Пропосол (Proposol)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Аэрозоль (50 г): Прополис, 2,1 г Глицерин, 4,9 г Спирт этиловый, 28 г |
|-----------------------------|--|

Дозировка и применение

Проводят полоскания в начале процесса 2–3 раза в день, при его затихании — 1–2 раза в день (всего в течение 3–7 суток).

Ромазулан (Romazulan)

| | |
|-----------------|---|
| <i>Rompharm</i> | Концентрат для приготовления р-ра, содержит экстракт ромашки, азулен и твин-80,: флакон 50 и 100 мл |
|-----------------|---|

Дозировка и применение

Для приготовления раствора разводят 1,5 столовой ложки концентрата в 1 л воды. Применяют 3 раза в день.

Сентогал (Septogal)

| | |
|---------------|--|
| <i>Jadran</i> | Таблетки для рассасывания: Бензалкония хлорид, 0,5 мг Ментол, 3 мг Масло мяты перечной, 1 мг Масло эвкалиптовое, 0,6 мг Тимол, 0,6 мг |
|---------------|--|

Дозировка и применение

Назначают по 1 таблетке (держат во рту до полного рассасывания) каждые 2–3 ч, но не более 8 таблеток в сутки.

Септолете (Septolete), Септолете Д без сахара (Septolete D sugar free)

| | |
|-------------|---|
| <i>KRKA</i> | Пастилки: Бензалкония хлорид, 1 мг Ментол, 1,2 мг Масло мяты перечной, 1 мг Масло эвкалиптовое, 0,6 мг Тимол, 0,6 мг |
|-------------|---|

Дозировка и применение

Взрослым — по 1 пастилке через каждые 2–3 ч (всего до 6–8 пастилок в сутки), детям 4–10 лет — 4 пастилки в сутки, старше 10 лет — 6 пастилок в сутки.

Стрепсилс (Strepsils)

| | |
|--------------|--|
| <i>Boots</i> | Таблетки для рассасывания: 2,4-дихлорбензиловый спирт, 1,2 мг Амилметакрезол, 0,6 мг |
|--------------|--|

Разные виды таблеток содержат также различные растительные добавки, аскорбиновую кислоту, левоментол.

Дозировка и применение

Взрослым и детям назначают по 1 таблетке через каждые 2–3 ч (максимально — 8 таблеток в сутки).

Стрепсилс плюс (Strepsils plus)

Boots Спрей, таблетки для рассасывания:
2,4-дихлорбензиловый спирт, 1,2 мг
Амилметакрезол, 0,6 мг
Лидокаин, 10 мг

Дозировка и применение

Назначают взрослым и детям по 1 таблетке через каждые 2–3 ч (максимально до 8 таблеток в сутки) или по 2 впрыскивания (1 доза) через каждые 2 ч (не более 6 доз).

Терафлу Лар (TheraFlu lar)

Novartis Таблетки для рассасывания и спрей
флаконы 30 мл:
N-бензил N-додецил N,
N-ди(2-гидроксиэтил) аммония хлорид
Бензоксоний
Лидокаин

Не применяют в I триместре беременности, в период лактации и у детей моложе 4 лет.

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 4 распыления (приблизительно 0,5 мл), детям старше 4 лет — 2–3 распыления, кратность применения — 3–6 раз в сутки.

Длительность лечения — не более 5 дней.

Фалиминт (Falimint)

*Berlin-Chemie/
Menarini* Драже 25 мг ацетиламинонатро-
пропоксibenзола

Дозировка и применение

Рассасывают в полости рта не более 10 раз в день, применяют также перед инструментальными исследованиями.

Фитосепт (Fitosept)

Actavis Таблетки для рассасывания

Содержит уснинат натрия (растительное средство из лишайника) и ментол. Не назначают детям младше 6 лет.

Шалфей (Salvia)

Natur Product Пастилки и таблетки для рассасывания

Комплекс биологически активных веществ с противовоспалительным, противомикробным и отхаркивающим действием.

Дозировка и применение

Взрослым по 1 таблетке или пастилке до 6 раз в сутки с интервалом 2 ч, детям 5–10 лет — по 1 таблетке или пастилке 3 раза в сутки с интервалом 4 ч, детям моложе 5 лет — по 1 таблетке или пастилке 2 раза в сутки с интервалом 4 ч.

Эвкалипт-М (Eucalyptus-M)

Natur Product Таблетки и пастилки для
рассасывания

Дозировка и применение

Взрослым по 1 таблетке или пастилке 3–4 раза в день, детям старше 8 лет — по 1–2 таблетке или пастилке в сутки, курс не более 5 дней.

Желудочно-кишечные средства

| | |
|--|-----|
| 55. Антациды _____ | 428 |
| 56. Противоязвенные средства _____ | 432 |
| 57. Средства для регуляции моторики ЖКТ _____ | 443 |
| 58. Слабительные средства _____ | 447 |
| 59. Средства против диареи _____ | 455 |
| 60. Энтеросорбенты _____ | 459 |
| 61. Средства для нормализации микрофлоры кишечника _____ | 462 |
| 62. Средства для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона _____ | 467 |
| 63. Ректальные средства _____ | 472 |
| 64. Ферменты поджелудочной железы _____ | 475 |
| 65. Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчных путей _____ | 477 |

Глава 55

Антациды

Антациды — вещества, применяемые для симптоматического лечения диспепсии, как «функциональной», так и обусловленной различными заболеваниями: рефлюкс-эзофагитом, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, гастритом. Основной механизм действия антацидов — снижение pH желудочного сока за счет связывания желудочной соляной кислоты. Другими эффектами антацидов являются снижение активности пепсина (вследствие снижения pH в желудке) и повышение давления в нижнем пищеводном сфинктере. Некоторые антациды связывают желчные кислоты.

Длительность действия антацидов зависит от скорости опорожнения желудка; как правило, она составляет около 30 мин (после еды — до 2 ч и более), поэтому целесообразно принимать небольшие дозы антацидов через короткие промежутки времени.

Выделяют всасывающиеся (натрия бикарбонат, магния оксид, магния карбонат, кальция карбонат) и невсасывающиеся (алюминия гидроксид, алюминия фосфат и другие) антациды. Всасывающиеся антациды действуют быстрее, но нарушают кислотно-основное равновесие в организме и могут вызвать синдром «рикошета» (повышение pH в желудке после окончания действия); невсасывающиеся антациды действуют медленнее, но не изменяют кислотно-основного состояния.

В качестве антацидов применяют **сукральфат** (см. стр. 439), **препараты висмута** (стр. 440), а также адсорбирующее вещество **диосмектит** (стр. 456).

Выбор препарата определяется несколькими факторами.

- Эффект от применения жидких антацидов развивается быстрее, чем антацидов в таблетках, но продолжительность их действия короче.
- Соли алюминия вызывают запор, соли магния — диарею. Комбинация солей алюминия и магния способствует минимизации побочных действия со стороны кишечника.
- Соли алюминия способны связывать желчные кислоты, поэтому эффективны при рефлюксе желчи.
- У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией, следует применять антациды с низким содержанием натрия.
- Преимущество имеют невсасывающиеся антациды.

Для уменьшения явлений метеоризма к антацидам добавляют ветрогонное средство (**диметикон, симетикон**), для обезболивающего эффекта — местный анестетик (**анестезин, оксетакаин**).

Некоторые соли алюминия и магния имеют специфические названия:

- ✓ альгельдрат — алюминия гидроксид гидрат;
- ✓ гидротальцит — алюминия магния гидроксид карбонат гидрат;

- ✓ карбалдрат — дигидроксиалюминия натрия карбонат;
- ✓ симальдрат — трис[Метасиликат]диоксида-алюминат магний гидрат.

Антацидные препараты представлены в таблице 55–1. **Сукральфат** см. на стр. 439.

Таблица 55–1. **Антацидные препараты**

| Алюминий-содержащие антациды | |
|---|---|
| Альфогель (Alfogel) <i>ICN</i> | Гель внутрь — пакет: Алюминия фосфат, 8,8 г |
| Гефал (Gefal) <i>Белмедпрепараты</i> | Суспензия для приема внутрь: флакон 250 г Алюминия фосфат, 90 мг |
| Фосфалюгель (Phosphalugel) <i>Yamanouchi</i> | Гель внутрь — пакет: Алюминия фосфат, 8,8 г |
| Кальций-содержащие антациды | |
| Аддитива кальций (Additiva calcium) <i>NPPharma</i> | Таблетки «шипучие»: Кальция карбонат, 1250 мг (кальция 500 мг) |
| Витацальцин (Vitalcalcin) <i>Slovakofarma</i> | Таблетки: Кальция карбонат, 250 мг |
| Упсавит кальций (Upsavit calcium) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Таблетки шипучие: Кальция карбонат, 500 мг |
| Соли алюминия + соли магния | |
| Алмагель (Almagel) <i>Balkanpharma</i> | Суспензия внутрь: флакон 170 и 200 мл — в 5 мл: Альгельдрат, 300 мг Магния гидроксид, 100 мг A — суспензия внутрь: флакон 170 и 200 мл — в 5 мл: Альгельдрат, 300 мг Магния гидроксид, 100 мг Анестезин (бензокаин), 100 мг Нео — суспензия внутрь: флакон 170 мл и саше 10 мл — в 5 мл: Алюминия гидроксид, 340 мг Магния гидроксид, 395 мг Симетикон, 36 мг |
| Алмол (Almol) <i>Sagmel</i> | Суспензия внутрь: флакон 335 мл — в 5 мл: Магния гидроксид, 200 мг Альгельдрат, 225 мг |
| Алпрогель (Alprogel) <i>Pro.Med</i> | Таблетки: Альгельдрат, 250 мг Магния гидроксид, 250 мг Симетикон, 50 мг Суспензия внутрь: флакон 170 мл — в 5 мл: Альгельдрат, 250 мг Магния гидроксид, 250 мг Симетикон, 50 мг |
| Алтацид (Altaacid) <i>Bosnalijek</i> | Таблетки жевательные: Альгельдрат, 333,33 мг Магния гидроксид, 158,4 мг Суспензия для приема внутрь: флакон 200 мл — в 5 мл: 10 % гель алюминия гидроксида, 2249,5 мг 30 % паста магния гидроксида, 425 мг |

| Соли алюминия + соли магния | |
|--|--|
| Алюмаг (Alumag) <i>Polfa</i> | Таблетки: Альгельдрат, 200 мг Магния гидроксид, 200 мг |
| Анацид форте (Anacid forte) <i>Ivax</i> | Суспензия внутрь пакет 5 мл: Альгельдрат, 250 мг Магния гидроксид, 250 мг |
| Афломаг <i>Aflofarm</i> | Суспензия внутрь: флакон 250 мл — в 5 мл: Алюминия гидроксид, 175 мг Магния гидроксид, 200 мг |
| Гастал (Gastal) <i>Pliva</i> | Таблетки: Алюминия гидроксида-магния карбонат гель высушенный, 450 мг Магния гидроксид, 300 мг |
| Гастрацид (Gastracid) <i>Natur Product</i> | Таблетки: Альгельдрат, 400 мг Магния гидроксид, 400 мг |
| Гелусил (Gelusil) <i>Hemofarm</i> | Лас — таблетки: Симальдрат, 500 мг Suspension — суспензия внутрь пакет: Симальдрат, 2,064 г |
| Гестид (Gestid) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки: Альгельдрат, 300 мг Магния гидроксид, 25 мг Магния трисиликат, 50 мг Симетикон, 10 мг |
| Маалокс (Maalox) <i>Aventis</i> | Таблетки жевательные: Альгельдрат, 400 мг Магния гидроксид, 400 мг Суспензия внутрь: флакон 250 мл — в 100 мл: Альгельдрат, 3,49 г Магния гидроксид, 3,99 г Суспензия внутрь пакет 15 мл: Альгельдрат, 523,5 мг Магния гидроксид, 598,5 мг |
| Магнагель (Magnagel) <i>Pharmacare</i> | Таблетки: Альгельдрат, 200 мг Магния трисиликат, 300 мг |
| Палмагель (Palmagel) <i>СПб НИИВС</i> | Гель для приема внутрь: флаконы Альгельдрат Магния гидроксид A — Гель для приема внутрь: флаконы Альгельдрат Магния гидроксид Бензокаин |
| Релцер (Relcer) <i>Glenmark</i> | Суспензия для приема внутрь: флакон 180 мл — в 5 мл: Алюминия гидроксид гель, 6 г Магния гидроксид, 80 мг Симетикон, 100 мг Порошок корня солодки, 400 мг |
| Рутацид (Rutacid) <i>KPKA</i> | Таблетки жевательные: Гидротальцит, 500 мг |
| Тальцид (Talcid) <i>Bayer</i> | Таблетки жевательные: Гидротальцит, 500 мг |
| Тисацид (Tisacid) <i>ICN</i> | Таблетки: Гидротальцит, 500 мг |



| Кальция карбонат + магния карбонат | |
|--|---|
| Ренни (Rennie) <i>Roche</i> | Таблетки: Кальция карбонат, 680 мг Магния карбонат, 80 мг |
| Тамс (Tums) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Кальция карбонат, 600 мг Магния карбонат, 125 мг |
| Ульгамакс (Ulgamax) <i>Jelfa</i> | Таблетки: Кальция карбонат, 700 мг Магния карбонат, 100 мг Диметикон 20 мг |
| Соли алюминия + соли магния + соли кальция | |
| Ди-гель (Di-gel) <i>Schering</i> | Таблетки: Альгельдрат, 298 мг Магния гидроксид, 328 мг Кальция карбонат, 410 мг Симетикон, 25 мг Суспензия внутрь: флакон 250 мл — в 5 мл: Альгельдрат, 327 мг Магния гидроксид, 314 мг Кальция карбонат, 410 мг Симетикон, 25 мг |
| Другие | |
| Гастрофарм (Gastropharm) <i>Sopharma</i> | Таблетки: Высушенные лактобактерии, 1,575 г (белок 25–35 %, молочная кислота 6,3–12,6 %) |

Показания

- Гиперацидное состояние при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (применяют в качестве симптоматического средства), гиперацидный гастрит, эзофагит, дуоденит, диспепсия, профилактика эрозивно-язвенного поражения при длительном приеме глюкокортикоидов и НПВС.
- Гиперфосфатемия у пациентов с хронической почечной недостаточностью — **алюминий-содержащие антациды** (за исключением препаратов фосфата алюминия).
- Восполнение дефицита кальция — **кальция карбонат**.
- Восполнение дефицита магния — **магния гидроксид**.

Применение **гидроксида магния** в качестве слабительного см. стр. 451.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек.

Соли алюминия — гипофосфатемия (за исключением фосфата алюминия), повышение концентрации алюминия в крови (фактор риска болезни Альцгеймера), склонность к запорам. **Альгельдрат** осторожно назначают пациентам, недавно перенесшим массивное желудочно-кишечное кровотечение, и при нарушении эвакуации из желудка (например, при стенозе привратника).

Кальция карбонат — гиперкальциемия (гиперпаратиреозидизм, передозировка витамина D, костные метастазы), миеломная болезнь, саркоидоз, выраженная почечная недостаточность, гиперкальциурия.

Симетикон и диметикон — стенозирующие заболевания толстого кишечника.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Соли алюминия — не применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Гидротальцит — не применяют у детей младше 6 лет; детям 6–12 лет назначают $1/2$ дозы взрослого.

Магния гидроксид — не применяют у детей младше 3 лет.

Натрия бикарбонат и соли кальция используют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Тошнота, рвота, отрыжка, запор (чаще при применении солей алюминия) или диарея (при применении солей магния).

Соли алюминия (за исключением фосфата алюминия) — снижение концентрации фосфора (за счет образования в кишечнике невсасываемого фосфата алюминия). Гипофосфатемия проявляется слабостью, недомоганием, *крайне редко* — нефропатией и остеопорозом. Возможно также нарушение синтеза витамина D₃.

При длительном приеме солей алюминия возможно повышение концентрации алюминия в крови, накопление его в ЦНС (с проявлением токсичности) и костях (с развитием остеомаляции). Алюминий-содержащие антациды замедляют также эвакуацию из желудка.

Соли магния — диспепсия, диарея, повышение концентрации магния в крови с угнетением ЦНС.

Натрия бикарбонат — диспепсия, при длительном применении — задержка натрия и жидкости в организме, алкалоз.

Кальция карбонат — диспепсия, синдром «рикошета» (вторичное усиление желудочной секреции), гиперкальциемия, *в больших дозах* — молочно-кислый синдром (головная боль, слабость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, запор, жажда, поражение почек, полиурия).

Взаимодействие с другими препаратами (см. таблицу 55–2)

Следует соблюдать интервал между приемом антацидов и других лекарственных средств 2 ч (для фторхинолонов — 4 ч).

Дозировка и применение

Обычная доза составляет по 1–2 таблетки или по 10–15 мл суспензии 3–4 раза в день (после еды и на ночь). При необходимости, частоту приема повышают до 5–6 раз в сутки.

Таблица 55–2. Взаимодействие антацидов с другими препаратами (по *Drug: Facts and Comparisons, 1999*)

| Препарат | Соли алюминия | Соли кальция | Соли магния | Натрия бикарбонат | Комбинация солей алюминия и магния |
|-------------------------------|---------------|--------------|-------------|-------------------|------------------------------------|
| H ₂ -блокаторы | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| Аллопуринол | ↓ | | | | |
| Амфетамины | | | | ↑ | |
| Бензодиазепины | ↑ | | ↓ | ↓ | ↓ |
| Вальпроевая кислота | | | | | ↑ |
| Гидантоины | | ↓ | ↓ | | ↓ |
| Глюкокортикоиды | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| Гормоны щитовидной железы | ↓ | | | | |
| Дигоксин | ↓ | | ↓ | | |
| Дикумарол | | | ↑ | | |
| Дифлунизал | ↓ | | | | |
| Изониазид | ↓ | | | | |
| Каптоприл | | | | | ↓ |
| Кетоконазол | | | | ↓ | ↓ |
| Леводопа | | | | | ↑ |
| Литий | | | | ↓ | |
| Метенамин | | | | ↓ | |
| Метотрексат | | | | ↓ | |
| Нитрофураны | | | ↓ | | |
| Пеницилламин | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| Производные сульфонилмочевины | | | ↑ | ↓ | ↑ |
| Салицилаты | | ↓ | | ↓ | ↓ |
| Симпатомиметики | | | | ↑ | |
| Соли железа | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Тетрациклины | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Тиклопидин | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| Фенотиазины | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| Флекаинид | | | | ↑ | |
| Фторхинолоны | | ↓ | | | ↓ |
| Хлорохин | ↓ | | ↓ | | |
| Хинидин | | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Этамбутол | ↓ | | | | |

↓ — снижение фармакологического эффекта препарата при одновременном приеме антацида, ↑ — повышение фармакологического действия.

Глава 56

Противоязвенные средства

Считают, что образование язвенного дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки происходит в результате несоответствия между факторами агрессии и факторами защиты слизистой, причем в происхождении язвы двенадцатиперстной кишки большее значение имеет усиление агрессивных факторов, а при язве желудка — ослабление факторов защиты.

Для достижения ремиссии при кислотозависимых заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки считают необходимым:

- ✓ снизить избыточную кислото-пептическую продукцию;
- ✓ повысить резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ✓ добиться эрадикации пилорического хеликобактера;
- ✓ восстановить координированную антро-дуоденальную моторику.

Для снижения кислотопродукции в желудке используют три основных группы препаратов: **ингибиторы протонной помпы** (H^+-K^+-ATP азы), **H_2 -блокаторы** и **M-холинолитические средства**. В качестве симптоматических средств для снижения рН желудочного сока применяют также **антациды** (см. стр. 428).

Повысить резистентность слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки можно при помощи **простагландинов, препаратов висмута и сукральфата**.

Проблема эрадикации *Helicobacter pylori* рассмотрена на стр. 441. Препараты для нормализации моторики ЖКТ см. на стр. 443.

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы — производные бензимидазола необратимо подавляют активность H^+-K^+-ATP -азы секреторной мембраны париетальных клеток (протонного насоса), таким образом, блокируют заключительную стадию секреции соляной кислоты и дозозависимо снижают уровень базальной и стимулированной секреции. По силе антисекреторного эффекта они превосходят H_2 -блокаторы и M-холинолитики. Длительность действия зависит от скорости синтеза новых молекул протонной помпы (составляет обычно не менее 24 ч).

Доказана эффективность ингибиторов протонной помпы для эрадикации *Helicobacter pylori* в составе комбинированной терапии.

Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

- Патологическая гиперсекреция (синдром Золлингера-Эллисона, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз, стрессовые язвы).
- Профилактика и лечение эрозивно-язвенных поражений на фоне приема НПВС — **омепразол, ланзопразол, пантопризол**.
- Эрадикация *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии; см. стр. 441).
- Острый панкреатит (повышение рН желудочного сока снижает панкреатическую секрецию).
- Профилактика аспирационного синдрома при проведении общей анестезии — **омепразол**.
- Кислотная диспепсия — **омепразол, ланзопразол**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Пантопризол не применяют при поражении печени, **рабепразол** осторожно назначают при поражении почек и печени.

Производители рекомендуют избегать применения ингибиторов протонной помпы во время беременности. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Безопасность применения у детей не установлена. **Пантопризол** не назначают детям младше 6 лет.

Побочные действия

Препараты обычно хорошо переносятся, побочные действия выражены слабо и быстро проходят.

Наиболее частые (более 1 %): тошнота, диарея, боли в животе, головная боль.

Более редкие (менее 1 %):

Со стороны ЖКТ: рвота, запор, метеоризм, отсутствие аппетита, сухость во рту, повышение активности в крови печеночных ферментов и концентрации билирубина (в этом случае препарат следует отменить).

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, нарушение сна, беспокойство, депрессия, тревога.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко): тахикардия или брадикардия, боли за грудной, артериальная гипертензия.

Со стороны крови: анемия, гемолиз, тромбоцитопения, лейкопения.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона (возможно, смертельный).

Другие: гинекомастия, интерстициальный нефрит, гипонатриемия, расстройство зрения, алопеция.

Омепразол и ланзопразол — импотенция.

Ланзопразол и пантопризол — повышение в крови уровня холестерина и триглицеридов.

Рабепразол — гриппоподобные симптомы.

Предупреждение

Перед назначением ингибиторов протонной помпы следует исключить злокачественное новообразование ЖКТ (препараты способны маскировать симптоматику и препятствовать правильной установке диагноза).

После длительного курса лечения **омепразолом** описано развитие атрофического гастрита.

В опытах на мышах показана способность **омепразола** при длительном приеме (до 2-х лет) провоцировать развитие кишечной дисплазии слизистой желудка с риском развития злокачественной опухоли. Описано развитие кишечной дисплазии (с риском канцерогенеза) при длительном применении **пантопразола**. Исследование людей, длительно принимавших **лансопразол** (более 1 года), не выявило подобного эффекта.

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы протонной помпы изменяют биодоступность любого препарата, всасывание которого зависит от pH (например, *кетоконазола, препаратов железа, витамина В₁₂*).

Сукральфат снижает биодоступность **омепразола** и **лансопразола** при одновременном приеме. Омепразол и лансопразол следует принимать за 30 мин до приема сукральфата.

Омепразол влияет на активность ферментов системы цитохрома и, таким образом, вступает во взаимодействие с некоторыми препаратами:

- ✓ потенцирует действие *варфарина*;
- ✓ замедляет окисление и усиливает действие некоторых *бензодиазепинов* (см. стр. 51), предпочтение следует отдавать бензодиазепинам, которые метаболизируются реакцией глюкуронизации (*лоразепаму, медазепаму, оксазепаму, темазепаму, тофизопаму*);
- ✓ потенцирует действие *фенитоина*;
- ✓ потенцирует действие препаратов *сульфонилмочевины*.

Концентрация *циклоспорина* при одновременном применении **омепразола** может как увеличиться, так и уменьшиться (желательно одновременного применения избегать или контролировать концентрацию циклоспорина в крови).

При совместном приеме **омепразола** и *кларитромицина* концентрация в крови обоих препаратов повышается.

Омепразол и **рабепразол** повышают концентрацию в крови *дигоксина*.

Омепразол повышает всасывание медленно высвобождающихся форм *теофиллина*. **Лансопразол** на 10 % снижает клиренс *теофиллина*.

Рабепразол не вступает во взаимодействие с варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом.

Эзомепразол на 45 % снижает выведение *диазепама*, на 13 % повышает концентрацию *фенитоина* в крови. Возможно также повышение концентрации в крови *цизаприда*.

Клинически значимых лекарственных взаимодействий с **пантопразолом** не описано.

■ Омепразол

Веро-омепразол (Vero-omeprazolium)

Верофарм Капсулы 20 мг

Гастрозол (Gastrosolum)

ICN Капсулы 20 мг

Зероцид (Zerocid)

Sun Капсулы 20 мг

Ломак (Lomac)

Cipla Капсулы 20 мг

Лосек (Losec)

AstraZeneca Капсулы 10 и 20 мг
 Субстрат для инъекции: флакон 40 мг
MUPS — таблетки раств. 10, 20 и 40 мг

Омегаст (Omegast)

Lifesource Капсулы 20 мг

Омес (Omez)

Dr.Reddys Капсулы 20 мг

Омезол (Omezol)

Alkaloid Капсулы 20 мг

Омепразол (Omeprazole)

Многие производители Капсулы 20 мг

Омепрол (Omeprol)

Zdravle Капсулы 20 мг

Ометаб-20

MaxPharma Таблетки 20 мг

Омефез (Omepez)

Ферейн Капсулы 20 мг

Омизак (Oimizac)

Torrent Капсулы 20 мг

Омитокс (Omitox)

Shreya Капсулы 20 мг

Оцид (Ocid)

Cadila Капсулы 20 мг

Пептикум (Pepticum)

Grunenthal Капсулы 20 мг

Ромесек (Romesec)

Ranbaxy Капсулы 20 мг

Ультоп (Ultop)

КРКА Капсулы 20 мг

Хелицид-20 (Helicid-20)

Lechiva Капсулы 20 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При язвенной болезни назначают 20 мг 1 раз в день натощак, при необходимости дозу можно увеличить вдвое. Курс лечения при язве двенадцатиперстной кишки составляет 4 недели, при язве желудка и рефлюкс-эзофагите — 6–8 недель.

Для лечения других эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ доза составляет 20 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, при необходимости продолжительность лечения может составить 8 недель. Для профилактики назначают 20 мг 1 раз в сутки.

Дозы и схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441–442.

При синдроме Золлингера-Эллисона начальная доза составляет 20–60 мг/сутки, при необходимости

до 120 мг/сутки в течение 2–8 недель. Суточную дозу более 80 мг делят на 2 приема. Имеется опыт применения препарата в течение более 5 лет.

При кислотной диспепсии принимают 10–20 мг 1 раз в день в течение 2–4 недель (в зависимости от полученного эффекта).

Для профилактики аспирации назначают 40 мг на ночь накануне операции, затем 40 мг за 2–6 ч до введения в анестезию.

Внутривенно ▶

Вводят медленно в дозе по 40 мг 1 раз в день в разведении 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы.

Для профилактики аспирационного синдрома вводят внутривенно медленно 40 мг в течение 5 мин за 1 час до введения в анестезию.

■ Лансопразол (лансопразол)

Акриланз (Akrilans)

Акрихин Капсулы 30 мг

Ланзап (Lanzap)

Dr.Reddys Капсулы 30 мг

Лансоптол (Lansoptol)

КРКА Капсулы 30 мг

Лансофед (Lansophedum)

Мосхимфарм-препараты Капсулы 30 мг

Ланцид (Lancid)

Micro Labs Капсулы 15 и 30 мг

Эпикур (Epicur)

Оболенское Капсулы 30 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки назначают 30 мг 1 раз в день в течение 4 недель, при язве желудка и рефлюкс-эзофагите — 30–60 мг 1 раз в день в течение 6–8 недель. У пожилых и при нарушении функции печени начальную дозу уменьшают вдвое.

Для лечения других эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ доза составляет 15–30 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, при необходимости продолжительность лечения может составить 8 недель. Для профилактики назначают 15–30 мг 1 раз в сутки.

Дозы и схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441–442.

При синдроме Золлингера-Эллисона начальная доза составляет 60 мг/сутки, в дальнейшем дозу подбирают индивидуально. Дозу более 90 мг/сутки делят на 2 приема. Имеется опыт применения препарата в течение более 4 лет.

При кислотной диспепсии принимают 15–30 мг 1 раз в день по утрам в течение 2–4 недель.

■ Пантопразол

Зипантола (Zipantola)

Pliva Таблетки 20 и 40 мг

Контролок (Controloc)

Nycomed Таблетки 20 и 40 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 40 мг

Санпраз (Sunpraz)

Sun Таблетки 40 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 40 мг 1 раз в день. Высшая суточная доза — 80 мг. Продолжительность лечения не должна превышать 8 недель.

Для профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ назначают 20 мг 1 раз в сутки.

Дозы и схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441–442.

Внутривенно ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 40 мг 1 раз в день (вводят медленно в течение не менее 2 мин).

При синдроме Золлингера-Эллисона начальная доза составляет 80 мг (до 160 мг), затем вводят по 80 мг 1 раз в день. Суточную дозу более 80 мг делят на 2 введения.

■ Рабепразол

Парьет (Pariet)

Janssen-Cilag Таблетки 10 и 20 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают утром до еды 10–20 мг 1 раз в день в течение 4–6 недель. Доза для поддерживающей терапии составляет 10–20 мг/сутки.

Дозы и схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441–442.

■ Эзомепразол

Нексиум (Nexium)

AstraZeneca Таблетки 20 и 40 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 40 мг

Эзокар (Esocare)

Pharmacare Рапсулы 20 и 40 мг

S-изомер омепразола.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При эрозивном рефлюкс-эзофагите назначают 40 мг 1 раз в день в течение 4 недель; для поддерживающего лечения доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Для лечения гастроэзофагального рефлюкса без эзофагита назначают 20 мг 1 раз в сутки.

Дозы и схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441–442.

Внутривенно ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 40 мг 1 раз в день (при гастроэзофагальной рефлюксной болезни) или 20 мг 1 раз в день (при рефлюксной болезни без эзофагита, для лечения и профилактики НПВС-гастропатии, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки).

H₂-блокаторы

Высокоселективные конкурентные антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов обратимо блокируют действие гистамина на париетальные клетки, подавляя дневную и ночную базальную желудочную секрецию, а также секрецию, стимулированную приемом пищи, гистамином, пентагастрином, кофеином и инсулином. Они снижают объем желудочного сока, а также выработку пепсина и внутреннего фактора Кастла (гастромукопротеина).

Циметидин, ранитидин и фамотидин не влияют на опорожнение желудка, циметидин и фамотидин — на тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Показания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.
- Патологическая гиперсекреция (синдром Золлингера-Эллисона) — **фамотидин, ранитидин, циметидин**.
- Кровотечение из верхних отделов ЖКТ.
- Профилактика эрозивно-язвенных поражений на фоне приема НПВС и стресса.
- Профилактика аспирационного синдрома при проведении общей анестезии.
- Острый панкреатит (повышение pH желудочного сока снижает панкреатическую секрецию).

Ранитидин применяют также для эрадикации *Helicobacter pylori* в составе комбинированной терапии (см. стр. 441).

Одновременное использование антагонистов H₁- и H₂-рецепторов может быть эффективно при хронической идиопатической крапивнице, а также при кожном зуде и сливной сыпи при анафилаксии (парентерально).

Циметидин можно использовать при отравлении парацетамолом (ацетаминофеном), так как он уменьшает токсическое действие парацетамола на систему цитохрома.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Ранитидин — цирроз печени с портосистемной энцефалопатией в анамнезе, нарушение функции печени и почек.

Циметидин — нарушение функции печени и почек, нейтропения.

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

H₂-блокаторы не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание на время лечения следует прекратить). В США **фамотидин, низатидин** и **ранитидин** относят к категории В (допустимо применять во время беременности по строгим показаниям).

Безопасность применения у детей младше 14 лет не установлена.

Побочные действия

Все блокаторы H₂-рецепторов имеют сходный профиль побочных действий, но различаются по частоте их развития. Основные эффекты развиваются со стороны системы крови (агранулоцитоз, лейкопения), желез внутренней секреции (гинекомастия, галакторея, импотенция) и ЦНС (дезориентация, психические расстройства).

Чаще всего осложнения развиваются при использовании **циметидина**, реже — **ранитидина**, значительно реже — других препаратов. Наиболее выраженные побочные действия развивались у пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона, которые принимали циметидин длительное время (от 12 до 79 месяцев).

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, потеря аппетита, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, запор или диарея.

Низатидин и **ранитидин** — повышение активности в крови трансаминаз, холестатическая желтуха.

Со стороны ЦНС: сонливость, утомляемость, шум в ушах, головная боль, головокружение, *редко* — галлюцинации. Дополнительными факторами риска являются возраст старше 50 лет и нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гипоплазия костного мозга, гемолитическая анемия.

Другие: лихорадка, тахикардия или брадикардия, аритмии, миалгия, артралгия, сухость кожи, алоpecia, аллергические реакции (ангионевротический отек, зуд, крапивница, конъюнктивит, бронхоспазм), *в единичных случаях* — гиперпролактинемия, гинекомастия, галакторея, снижение либидо, импотенция.

Низатидин — потливость (до 1 %).

Ранитидин, циметидин — повышение уровня креатинина в крови.

При быстром внутривенном введении **циметидина** возможно развитие сердечной аритмии и артериальной гипотензии, при применении **ранитидина** указанные симптомы встречаются реже.

Контроль

Общий анализ крови, функция печени (при длительном приеме).

Предупреждение

Перед назначением блокаторов H_2 -рецепторов следует исключить злокачественное новообразование ЖКТ (препараты способны маскировать симптоматику и препятствовать правильной установке диагноза).

После отмены H_2 -блокаторов возможно развитие синдрома «рикошета»: кратковременное обострение течения болезни; при длительном применении отмечено постепенное снижение эффективности лечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Антациды, холинолитические средства и метоклопрамид снижают всасывание H_2 -блокаторов. Следует соблюдать интервал между приемом антацидов и H_2 -блокаторов не менее 1–2 ч.

H_2 -блокаторы потенцируют действие алкоголя; курение снижает эффективность подавления ночной секреции H_2 -блокаторами.

H_2 -блокаторы изменяют биодоступность любого препарата, всасывание которого зависит от pH (снижают биодоступность и клиническую эффективность *кетокконазола, флуконазола, препаратов железа, витамина B_{12} , тетрациклина* и снижают концентрацию *дигоксина* в крови).

Циметидин подавляет активность цитохрома P450, поэтому вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия (препараты, чей метаболизм в печени снижает циметидин, представлены в таблице 56–1). **Ранитидин** также влияет на систему цитохрома, но его влияние на элиминацию лекарственных препаратов значительно слабее. **Фамотидин** и **низатидин** не влияют на цитохром P450.

Сочетание циметидина с цитостатиками (описано для *кармустины*) повышает риск развития нейтропении.

Ранитидин снижает биодоступность *диазепама* при приеме внутрь, повышает гипогликемический эффект производных *сульфонилмочевины (глипизид)* и антикоагулянтный — *варфарина*. Взаимодействие ранитидина с *теофиллином* непредсказуемо (возможно повышение концентрации теофиллина в крови с проявлением токсичности).

Низатидин повышает концентрацию *салицилатов* в крови (в т.ч. *аспирина*).

■ Фамотидин**Апо-фамотидин (Apo-famotidine)**

Apotex Таблетки 20 и 40 мг

Блокацид (Blocacid)

Ipsa Таблетки 20 и 40 мг

Гастросидин (Gastrosidin)

Eczacibasi Таблетки 40 мг

Квамател (Quamatel)

Gedeon Richter Таблетки 20 и 40 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 20 мг
Мини — таблетки 10 мг

Лецедил (Lecedil)

Zdravle Таблетки 20 и 40 мг

Ульфамид (Ulfamid)

KRKA Таблетки 20 и 40 мг

Ульцеран (Ulceran)

Medochemie Таблетки 20 и 40 мг

Фамонит (Famonit)

Cadila Таблетки 20 и 40 мг

Фамосан (Famosan)

Alkaloid Таблетки 20 и 40 мг

Фамотидин (Famotidine)

Многие производители Таблетки 20 мг

Фамоцид (Famocid)

Sun Таблетки 20 и 40 мг

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При обострении язвенной болезни доза составляет 40 мг 1 раз в день на ночь или по 20 мг 2 раза в день в течение 4–8 недель, при нарушении функции почек суточную дозу можно уменьшить до 20 мг. С целью профилактики обострений назначают 20 мг 1 раз в день на ночь в течение 6 месяцев.

При гастроэзофагальной рефлюксной болезни доза составляет по 20 мг 1–2 раза в день в течение 6–12 недель.

При патологической гиперсекреции (синдроме Золлингера-Эллисона) назначают по 20–40 мг 4 раза в день, при необходимости дозу увеличивают (имеется опыт применения по 160 мг через каждые 6 ч).

Квамател-мини принимают для купирования изжоги (препарат отпускают без рецепта).

Внутривенно ▶

Вводят внутривенно струйно или капельно по 20 мг через каждые 12 ч, при синдроме Золлингера-Эллисона — по 20 мг через каждые 6 ч.

Для профилактики аспирации перед анестезией доза составляет 20–40 мг внутрь или внутримышечно перед анестезией (можно принять также внутрь на ночь накануне операции).

■ Низатидин**Аксид (Axid)**

Lilly Таблетки 150 и 300 мг
Концентрат для р-ра для инфузии
100 мг/ампула 4 мл

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При обострении язвенной болезни назначают по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день на ночь, для профилактики обострений доза составляет 150 мг 1 раз в день на ночь. При нарушении функции почек дозу снижают (до 150 мг через каждые 3 дня на ночь). Суточная доза не должна превышать 480 мг.

Внутривенно ▶

Вводят внутривенно капельно (со скоростью 10 мг/ч) или струйно без разведения по 100 мг 3 раза в день или налаживают постоянную инфузию со скоростью 10 мг/ч. Максимальная суточная доза 480 мг.

■ Ранитидин

| | |
|---|--|
| Ацидекс (Acidex) <i>Sun</i> | Таблетки 150 и 300 мг |
| Ацилок Е (Aciloc E) <i>Cadila</i> | Таблетки 150 и 300 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| Гистак (Histac) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 150 и 300 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| Зантак (Zantac) <i>Glaxo</i> | Таблетки 75, 150 и 300 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| Зантин (Zantin) <i>Брынцалов</i> | Таблетки 150 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| Зоран (Zoran) <i>Dr.Reddys</i> | Таблетки 150 мг |
| Ранигаст (Ranigast) <i>Polpharma</i> | Таблетки 75 и 150 мг |
| Ранисан (Ranisan) <i>Pro.Med</i> | Таблетки 150 мг |
| Ранитидин (Ranitidin) <i>Многие производители</i> | Таблетки 150 и 300 мг |
| Ранитин (Ranititn) <i>Torrent</i> | Таблетки 150 и 300 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |
| Рантак (Rantac) <i>Unique</i> | Таблетки 150 и 300 мг 2,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл |

Рэнкс (Rap-X)

Unichem Таблетки 150 и 300 мг

Улкодин (Ulcodin)

Alkaloid Таблетки 150 мг

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При обострении язвенной болезни и гастроэзофагальной рефлюксной болезни взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 150 мг 2 раза в день или 300 мг на ночь в комбинации с антацидами для уменьшения болевого синдрома; для профилактики обострений доза составляет 150 мг 1 раз в день на ночь.

При патологической гиперсекреции (синдроме Золлингера-Эллисона) назначают по 150 мг 4 раза в день, максимально до 6 г/сутки.

Для профилактики аспирации в акушерстве принимают 150 мг в начале родов, затем при необходимости по 150 мг каждые 6 ч. В хирургической практике назначают 150 мг за 2 ч до анестезии; можно принять также на ночь накануне плановой операции.

При хронической эпизодической диспепсии можно принимать 75 мг/сут.

Парентерально ▶

При обострении язвенной болезни вводят по 50 мг внутримышечно или внутривенно через каждые 6–8 ч; для профилактики аспирации вводят эту же дозу за 30–60 мин перед анестезией.

При патологической гиперсекреции налаживают постоянную внутривенную инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч; при отсутствии должного эффекта (повышения pH желудочного сока) через каждые 4 ч скорость инфузии можно увеличивать на 0,5 мг/кг/ч до максимальной 2,5 мг/кг/ч (220 мг/ч).

Для профилактики стрессовых язв взрослым и подросткам старше 12 лет вводят 50 мг внутривенно медленно, затем налаживают продолжительную

Таблица 56–1. Лекарственные средства, чей метаболизм в печени угнетает циметидин

| | | |
|--|--|---|
| Амиодарон | Клозапин | Пентоксифиллин |
| Аминоинолины (хлорохин) | Лабеталол | Производные сульфонилмочевины (характерно также для ранитидина) |
| Бензодиазепины (которые метаболизируются реакцией окисления (см. стр. 55); эффект сохраняется еще в течение 18 ч после отмены циметидина; не отмечено для лоразепама, оксазепама и темазепама) | Лидокаин ¹ (рекомендуют назначать другие H ₂ -блокаторы) | Пропафенон |
| β-Блокаторы (пропранолол, метопролол; не отмечено для атенолола, пиндолола и надолола) | Метформин | Такрин (рекомендуют снизить дозу такрина или назначить другой H ₂ -блокатор) |
| Вальпроевая кислота | Морицизин | Сукцинилхолин |
| Дилтиазем (описано также для ранитидина) | Наркотические анагетика (премедикация циметидином может усилить угнетение дыхания и замедлить пробуждение) | Теofilлин (дозу теofilлина снижают на 20–40 %) |
| Добутамин | Непрямые ¹ антикоагулянты (варфарин) | Трициклические антидепрессанты |
| Карбамазепин | Нифедипин (не отмечено для ранитидина) | Фелодипин |
| | Новокаиамид ¹ | Флекаинид |
| | Пароксетин ¹ | Фенитоин (описано также для ранитидина) |
| | | Хинидин ¹ |

¹Одновременного применения избегают.

инфузию со скоростью 125–250 мкг/кг/ч. После перехода на прием препарата внутрь доза составляет по 150 мг 2 раза в день.

■ Циметидин

Гистодил (Histodil)

Gedeon Richter Таблетки 200 мг
10 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Циметидин (Cimetidin)

Многие Таблетки 200 и 800 мг
производители

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При обострении язвенной болезни назначают по 800–1000 мг/сутки на 4 приема в течение 4–8 недель (допустимо принимать по 800 мг 1 раз в день на ночь), для профилактики обострений язвенной болезни доза составляет 400 мг 1 раз в день на ночь. Отмену препарата проводят постепенно.

При гастроэзофагальной рефлюксной болезни назначают по 400 мг 4 раза в день в течение 4–8 недель.

При патологической гиперсекреции (синдроме Золлингера-Эллисона) назначают по 400 мг 4 раза в день (во время еды и на ночь), максимально до 2400 мг/сутки.

Для профилактики стрессовых язв назначают по 200–400 мг через 4–6 ч.

Для профилактики аспирации в акушерстве принимают 400 мг в начале родов, затем при необходимости по 400 мг каждые 4 ч (максимально 2,4 г/сут). В хирургической практике назначают 400 мг за 90–120 мин до анестезии.

При синдроме укороченного кишечника принимают по 400 мг 2 раза в день (утром за завтраком и на ночь).

Для уменьшения разрушения препаратов панкреатических ферментов принимают 800–1600 мг в сутки на 4 приема за 1–1,5 ч до еды.

Парентерально ▶

При патологической гиперсекреции вводят внутримышечно или внутривенно по 300 мг 3–4 раза в день; для профилактики аспирации вводят эту же дозу за 30–60 мин до анестезии.

Для профилактики кровотечения из верхних отделов ЖКТ можно наладить постоянную внутривенную инфузию со скоростью 50 мг/ч в течение не более 7 суток (при почечной недостаточности дозу снижают вдвое).

М-холинолитические средства

Неселективные холинолитики для лечения язвенной болезни сейчас практически не применяют. Из селективных препаратов ранее использовали пирензепин (в комбинации с H_2 -блокаторами). В настоящее время из-за наличия других, более эффективных средств пирензепин применяют редко.

■ Пирензепин

Гастрил (Gastril)

Torrent Таблетки 25 мг

Гастрозем (Gastrozem)

Alkaloid Таблетки 25 мг

Гастроцепин (Gastrozepin)

Boehringer Таблетки 25 и 50 мг
0,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Избирательно блокирует M_1 -холинорецепторы на уровне интрамуральных ганглиев и выключает стимулирующее влияние *n. vagus* на желудочную секрецию. Таким образом, избирательно угнетает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и пепсиногена, уменьшает общую активность желудочного сока.

Цитопротективное действие связано с улучшением микроциркуляции в слизистой желудка и подавлением интрагастрального протеолиза.

Показания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, язвенные поражения слизистой ЖКТ (в т.ч. медикаментозные).

Целесообразно комбинировать с **антацидом и H_2 -блокатором**.

Противопоказания

Осторожно применяют при нежелательности холинолитических эффектов (глаукома, аденома предстательной железы).

Не назначают в I триместре беременности.

Побочные действия

Головная боль, сухость во рту, запор или диарея, нарушение аккомодации. При внутривенном введении следят за развитием артериальной гипотензии.

Подавляет лактацию.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 50 мг утром и вечером за 30 мин до еды; курс лечения составляет не менее 4 недель.

Парентерально ▶

При тяжелом обострении язвенной болезни вводят внутримышечно или внутривенно по 10 мг через каждые 8–12 ч.

При болезни Золлингера-Эллисона дозу увеличивают вдвое.

Простагландины

Внимание! Из-за способности вызывать выкидыш и преждевременные роды препараты простагландина ПГ E_1 противопоказаны во время беременности и осторожно применяют у пациенток репродуктивного возраста. Лечение желательно начинать на 2–3 день нормального менструального цикла; в течение всего

курса женщины репродуктивного возраста должны использовать надежную контрацепцию.

Препарат назначают, если у женщины имеется высокий риск развития НПВС-гастропатии и она нуждается в назначении НПВС, а также если имеется высокий риск развития язвы желудка и осложнений, связанных с ее образованием.

■ Мизопростол

Сайтотек (Cytotec)

Pfizer

Таблетки 200 мкг

Синтетический аналог простагландина ПГ E₁ с антисекреторной активностью. Связываясь с простагландиновыми рецепторами париетальных клеток желудка, тормозит базальную, стимулированную (кроме гистамина) и ночную секрецию желудочного сока, усиливает образование бикарбоната и слизи. Кроме того, повышает частоту и силу сокращения миомерия и гладкой мускулатуры кишечника.

Действие развивается через 30 мин и продолжается не менее 3 ч.

Мизопростол входит в состав комбинированного препарата «Артротек» (диклофенак + мизопростол; см. стр. 26).

Показания

- НПВС-гастропатия — эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, вызванные приемом НПВС (в том числе аспирина), у пациентов повышенного риска (пожилых, ослабленных, с язвенной болезнью желудка в анамнезе). Препарат принимают в течение всего курса лечения НПВС. В контролируемых исследованиях не доказана эффективность предотвращения развития язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке вследствие приема НПВС.
 - Обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не поддающееся лечению H₂-блокаторами.
- Описано применение мизопростола совместно с мифепристоном с целью прерывания беременности в ранние сроки (см. стр. 514).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени и почек, воспалительные заболевания кишечника, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия.

Осторожно применяют при артериальной гипертонии, органических поражениях сосудов головного мозга и сердца и заболеваниях периферических сосудов.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диарея (в 13–40 % случаев), боли в животе (7–20 %), диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, запор (около 1 %). Диарея развивается обычно на 13 день лечения и проходит самостоятельно (через 8 суток), изредка требует прекращения лечения (у 2 % пациентов). Диарею можно уменьшить назначением препарата после еды и на ночь.

Со стороны половой сферы (редко): нарушение менструального цикла, гиперменорея, боли внизу живота (связаны с сокращением миомерия), кровянистые выделения из влагалища.

Другие: головная боль, кожная сыпь, крайне редко у женщин в пред- и постклимактерическом периоде — судороги.

Взаимодействие с другими препаратами

Антациды снижают биодоступность мизопростола; магниевые антациды повышают риск развития диареи.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 800 мкг/сутки на 2–4 приема. Поддерживающая доза составляет 400–800 мкг/сутки. Лучше принимать во время еды и на ночь.

Сукральфат

Вентер (Venter)

Акрихин

КРКА

Таблетки 1 г

Гранулы пакет 1 г

Сукрас (Sucrase)

Cadila

Таблетки 1 г

Сукрат (Sucrate)

Lisapharma

Пакет 1 г

Обладающие местной активностью молекулы сульфатированной сахарозы гидроксида полиалюминия подвергаются эффективной полимеризации при pH менее 4 с медленным образованием липкого вязкого геля, который обволакивает эпителиальные клетки и покрывает основания язвенных кратеров. Гель препятствует экссудации белка из кратера язвы, а также абсорбирует пепсин, трипсин и желчные кислоты.

Покрывает дно язвы в течение 6 ч; с нормальной слизистой взаимодействует мало. Всасывается незначительно (3–5 %).

Возможный механизм действия может быть также связан со стимуляцией местной выработки простагландинов и с угнетением инфекции *Helicobacter pylori*.

Показания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, стрессовые язвы, НПВС-гастропатия

(лечение и профилактика), гиперацидный гастрит, рефлюкс-эзофагит.

Гиперфосфатемия у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, непроходимость ЖКТ, дисфагия, кровотечение из ЖКТ, почечная недостаточность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 4 лет не установлена.

Побочные действия

Встречаются нечасто и редко требуют отмены препарата: запор (менее 2%), диспепсия, диарея, сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, слабость, головокружение, кожная сыпь, зуд, крапивница, ларингоспазм.

При выраженной почечной недостаточности возможна кумуляция алюминия с развитием алюминиевой остеомаляции и энцефалопатии.

При введении сукральфата через зонд при проведении зондового кормления возможно образования безоара.

Взаимодействие с другими препаратами

Снижает всасывание *тетрациклина*, *фениитоина*, *дигоксина*, *циметидина*, *ранитидина*, фторхинолонов (*ципрофлоксацина*, *норфлоксацина*, *офлоксацина*), *кетоназола*, антикоагулянтов для приема внутрь (*варфарина*; со снижением антикоагуляционного действия) и *теофиллина* (в случае их приема в течение 2 ч после приема сукральфата).

Увеличивает токсичность препаратов, содержащих алюминий.

Антациды и *H₂-блокаторы* снижают активность сукральфата.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При язвенной болезни и гастрите назначают по 0,5–1 г 4 раза в день на пустой желудок (за 30–40 мин до еды) в течение 4–8 недель (антациды не принимают в течение 30 мин до или после приема препарата). Максимальная суточная доза составляет 8 г. Если заживление язвенного дефекта слизистой произошло в течение первых 2 недель приема сукральфата, следует продолжить прием препарата до завершения курса длительностью 4–8 недель.

Поддерживающая доза — по 1 г 2 раза в день. Длительность лечения может достигать 12 недель.

Для профилактики стрессовых язв назначают по 1 г 6 раз в сутки.

Препараты висмута

В кислой среде желудка препараты висмута образуют на поверхности язв и эрозий защитную пленку, ко-

торая способствует рубцеванию язв и защищает слизистую от факторов агрессии. Кроме того, они увеличивают продукцию простагландинов и секрецию бикарбонатов, стимулируют выработку слизи и угнетают образование пепсина, а также обладают противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori* местно в зоне язвы и в слизи, куда антибиотики проникают плохо.

Показания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастродуоденит, гастрит или диспепсия, вызванные *H.pylori*.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек.

Препараты висмута не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей.

Побочные действия

■ **Внимание!** Препараты висмута способны окрашивать язык, губы и кал в темный цвет.

Тошнота, рвота, аллергические реакции (кожный зуд, сыпь), *при длительном приеме* — интоксикация висмутом с поражением век и десен и развитием энцефалопатии.

Висмута трикалия дицитрат — диарея.

Висмута субнитрат — головная боль, метгемоглобинемия.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты висмута уменьшают всасывание *тетрациклина* (за счет образования невсасывающихся комплексов).

Не следует комбинировать препараты, содержащие висмут, между собой.

■ Висмута трикалия дицитрат (субцитрат)

Вентрисол (Ventrisol)

Glaxo Таблетки 120 мг

Де-Нол (De-Nol)

Yamanouchi Таблетки 120 мг

Трибимол (Trybimol)

Torrent Таблетки 120 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 120 мг 4 раза в день (за 30 мин до еды и перед сном) или по 240 мг 2 раза в день, курс лечения составляет 4–6 (максимум — 8) недель. Перерыв между курсами лечения препаратами висмута должен составлять не менее 8 недель.

■ Комбинированные препараты с висмутом

Викаир (Vicaikum)

Многие
производители

Таблетки:
Висмута субнитрат, 350 мг
Магния карбонат, 400 мг
Натрия гидрокарбонат, 200 мг
Порошок аира корневища, 25 мг
Порошок коры крушины, 25 мг

Викалин (Vicalinum)

Многие
производители

Таблетки:
Висмута субнитрат, 350 мг
Магния карбонат, 400 мг
Натрия гидрокарбонат, 200 мг
Экстракт аира корневища, 25 мг
Экстракт коры крушины, 25 мг
Рутозид, 5 мг
Келлин, 5 мг

Магния карбонат и натрия гидрокарбонат обеспечивают антацидное действие, кора крушины — умеренный слабительный эффект, рутозид (рутин) обладает противовоспалительным действием, келлин — спазмолитическим.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 2 таблетки 3 раза в день.

Антихеликобактерные средства

Под эрадикацией хеликобактера понимают полное уничтожение бактерий *Helicobacter pylori* (как вегетативной, так и кокковой форм) в желудке и двенадцатиперстной кишке. В последние годы эрадикация *HP* входит в обязательный протокол лечения пациентов с язвенной болезнью, а также с некоторыми другими патологическими состояниями (например, хроническим гастритом, вызванным *HP*).

Для эрадикации *HP* применяют различные комбинации нескольких препаратов: ингибиторов протонной помпы, H_2 -блокаторов, антибиотиков (кларитромицина, амоксициллина, тетрациклина), производных имидазола (метронидазола, тинидазола), препаратов висмута, а также фуразолидона. Риск реинфекции *HP* невысок.

«Золотого стандарта» эрадикации *HP* не существует. Общие рекомендации при проведении эрадикации заключаются в следующем:

- ✓ не следует проводить монотерапию;
- ✓ не следует назначать только один антибактериальный препарат (амоксициллин или кларитромицин), т.к. такая комбинация эффективна в менее 70 % случаев;
- ✓ длительность лечения 2 недели дает выше процент избавления от *HP* (в консенсусе Маастрихт, 2005, указывается, что лечение в течение

2 недель повышает уровень эрадикации по сравнению с 7-дневным лечением на 12 %), но вызывают большее число побочных эффектов и хуже переносятся.

Чаще всего рекомендуют трехкомпонентную схему в течение 1 недели, включающую ингибитор протонной помпы и два антибактериальных средства (смотри таблицу 56-2). В четырехкомпонентную схему длительностью 2 недели, кроме вышеуказанной комбинации, включают препарат висмута. Ее чаще оставляют на случай неудачи трехкомпонентной схемы. Конкретный выбор схемы зависит от номинальной и фактической эффективности избранных препаратов, переносимости, а также цены.

У 5–15 % пациентов эрадикации добиться не удается. Нередкой причиной неудачи эрадикации является несоблюдение пациентом режима дозирования препаратов.

Антисекреторные средства (**ингибиторы протонной помпы**, **H_2 -блокаторы**; см выше) способствуют купированию симптомов обострения язвенной болезни и быстрейшему заживлению язвы. Ингибиторы протонной помпы, кроме того, напрямую подавляют рост *HP* и обладают синергизмом с антибактериальными средствами. В различных исследованиях показана эквивалентность доз **омепразола** по 20 мг 2 раза в день, **лансопризола** по 30 мг 2 раза в день, **пантопризола** по 40 мг 2 раза в день и **рабепразола** 20 мг 1 раз в сутки для эрадикации *HP*.

Специфической антихеликобактерной активностью обладают **препараты висмута** (см. стр. 440). Назначают висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день или по 240 мг 2 раза в день.

Кларитромицин — антибиотик из группы макролидов (см. стр. 671), препятствует синтезу бактериальной стенки. Описано развитие устойчивости *HP* к кларитромицину. Побочные действия включают диарею, изменение вкуса и тошноту. Обычная доза — по 500 мг 2 раза в день. Повышение суточной дозы кларитромицина повышает процент успешности эрадикации *HP* (подобный эффект не отмечен при использовании других антибиотиков). Есть сообщения о возможности применения для эрадикации *HP* **азитромицина** по 1 г/сутки в течение 3 дней.

Амоксициллин — пенициллиновый антибиотик с бактерицидным действием (см. стр. 645). Наиболее активен при нейтральном pH. Устойчивость *HP* к амоксициллину не описана. К часто встречающимся побочным действиям относят диарею и реакции гиперчувствительности. Обычная доза — по 500 мг 4 раза в день или по 1 г 2 раза в день независимо от приема пищи.

Тетрациклин — антибиотик, препятствующий синтезу бактериальной стенки (см. стр. 675). Активен при низкой pH. Из побочных действий чаще всего встречаются диарея, изъязвление слизистой пище-

Таблица 56–2. Схемы эрадикации длительностью 1 неделя, рекомендованные консенсусом Маастрихт (2005)

| Антисекреторные средства | Антибиотик | | |
|--------------------------------------|---|---|---|
| | Амоксициллин | Кларитромицин | Метронидазол |
| Эзомепразол (20 мг 2 раза в день) | 1 г 2 раза в день – | 500 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день | – 500 мг 2 раза в день |
| Ланзопразол (30 мг 2 раза в день) | 1 г 2 раза в день – | 500 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день | – 500 мг 2 раза в день |
| Омепразол (20 мг 2 раза в день) | 1 г 2 раза в день 1 г 2 раза в день – | 500 мг 2 раза в день – 500 мг 2 раза в день | – 500 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день |
| Пантопразол (40 мг 2 раза в день) | 1 г 2 раза в день – | 500 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день | – 500 мг 2 раза в день |
| Рабепразол (20 мг 2 раза в день) | 1 г 2 раза в день – | 500 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день | – 500 мг 2 раза в день |

вода и фотосенсибилизация. Принимают натощак по 500 мг 4 раза в день.

Метронидазол — антианаэробный/антипротозойный препарат (см. стр. 682). Активность мало зависит от pH. К побочным действиям относят периферическую нейропатию, металлический вкус во рту, тошноту, непереносимость алкоголя. Обычная доза — по 500 мг 2 раза в день. В связи с широкой распространенностью устойчивости *HP* к метронидазолу, в последнее время его не рекомендуют ис-

пользовать в составе трехкомпонентной схемы, но разрешают применять в четырехкомпонентной. В некоторых схемах метронидазол заменяют **тинидазол** (по 500 мг 2 раза в день).

Фуразолидон — антимикробный препарат из группы нитрофуранов (см. стр. 502). Побочные действия: непереносимость алкоголя, тошнота. Обычная доза — по 100 мг 4 раза в день.

Комбинированные препараты для эрадикации *HP* см. таблицу 56–3.

Таблица 56–3. Комбинированные препараты для эрадикации *HP*

| Торговое название, производитель | Состав | Дозировка и применение |
|---|--|---|
| Пептипак (Peptipac) <i>Pharmacare</i> | Омепразол, капсула 20 мг Амоксициллин, 2 капсулы по 500 мг Кларитромицин, таблетка 500 мг | Назначают 2 раза в день в течение 1–2 недель |
| Пилобакт (Pylobact) <i>Ranbaxy</i> | Омепразол, 2 капсулы по 20 мг Кларитромицин, 2 таблетки по 250 мг Тинидазол, 2 таблетки по 500 мг AM — Омепразол, 2 капсулы по 20 мг Кларитромицин, 2 таблетки по 500 мг Амоксициллин, 4 таблетки по 500 г | Блистер рассчитан на 1 сутки лечения: по 1 таблетке/капсуле 2 раза в день, курс – 7 дней, затем рекомендуют продолжить прием омепразола в дозе 20 мг/сут в течение 3 недель |

Глава 57

Средства для регуляции моторики ЖКТ

Для стимуляции моторики верхних отделов ЖКТ применяют **метоклопрамид** и **домперидон**. Стимуляторы моторики толстого кишечника применяют в качестве слабительных средств (см. стр. 447).

При болезненных спазмах кишечника применяют **спазмолитики**.

Регулирующей способностью в отношении моторики ЖКТ обладает **тримебутин**.

Традиционная схема лечения СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА предусматривает применение **спазмолитиков** при спастической симптоматике, **лоперамида** при диарее (см. стр. 455), **слабительных** при запоре (стр. 447), а также **трициклических антидепрессантов** (облегчают боли в животе, но не влияют на основные симптомы; стр. 58). Новая группа препаратов — **серотонинергические средства**.

Стимуляторы моторики ЖКТ

Препараты этой группы оказывают разнообразное влияние на ЖКТ: устраняют рефлюкс за счет стимуляции моторики верхних отделов ЖКТ, при этом не повышают желудочную, желчную и панкреатическую секрецию. Кроме того, они повышают остаточный тонус нижнего сфинктера пищевода, усиливают сокращения антрального отдела желудка, расслабляют пилорический сфинктер и луковицу двенадцатиперстной кишки и усиливают перистальтику двенадцатиперстной и тощей кишки. В результате ускоряется опорожнение желудка и продвижение химуса по кишечнику.

Для лечения анорексии, желудочно-пищеводного рефлюкса и атонии желудка и двенадцатиперстной кишки применяют **метоклопрамид**, **домперидон** и **итоприд** (см. таблицу 57–1). Применявшийся ранее **цизаприд** в настоящее время снят с производства из-за серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Клинически значимой прокинетической активностью обладает **эритромицин** — антибиотик из группы макролидов (см. стр. 670), имитирующий действие мотилина (желудочно-кишечного пептида). При диабетическом гастропарезе его назначают по 250 мг 2 раза в день.

Препараты, применяемые для купирования тошноты и рвоты, см. стр. 105.

■ Метоклопрамид

Подробно о препарате и формах выпуска см. стр. 106.

Дозировка и применение

При приеме внутрь эффект развивается через 1 ч, после внутримышечного введения — через 10–15 мин, после внутривенного введения — через несколько минут, и сохраняется от 30 мин до 6 ч в зависимости от пути введения.

При желудочно-пищеводном рефлюксе ▶

Назначают внутрь по 10–15 мг 4 раза в день (за 30 мин до еды и на ночь) в течение 4–12 недель. Детям назначают по 0,1 мг/кг 4 раза в день (максимально 0,5 мг/кг/сутки). У пожилых пациентов и больных с патологией почек дозу уменьшают.

При преимущественно ночной симптоматике (появление изжоги в ночное время суток) можно принимать разовую дозу 1 раз в день на ночь в течение 1–3 месяцев.

При атонии желудка и двенадцатиперстной кишки ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 10 мг 2–4 раза в день, детям — по 0,1 мг/кг до 4 раз в день (максимально 0,5 мг/кг/сутки).

В качестве противорвотного ▶

Вводят по 10–20 мг внутримышечно или по 1–2 мг/кг внутривенно (в течение 15–30 мин); при необходимости введение повторяют через 2–3 ч.

Средняя доза у детей старше 6 лет составляет по 5 мг 1–3 раза в день внутрь или парентерально, суточная доза у детей младше 6 лет — 0,5–1 мг/кг на 1–3 приема.

При подготовке к рентгенологическому исследованию ▶

Вводят парентерально 10 мг (пациентам с массой тела менее 60 кг), 20 мг (с массой тела более 60 кг),

Таблица 57–1. Сравнительная характеристика прокинетиков (А. А. Шептулин, 2007)

| | Итоприд | Метоклопрамид | Домперидон |
|---------------------------|---|--|--|
| Прокинетическое действие | Выраженное | Выраженное | Выраженное |
| Механизм действия | Двойной: D ₂ -антагонист Ингибитор АЦХ | Двойной: D ₂ -антагонист 5-НТ ₄ -агонист | Одинарный: D ₂ -антагонист |
| Противорвотное действие | Умеренное | Выраженное | Умеренное |
| Удлинение интервала QT | Не вызывает | Не вызывает | Не вызывает |
| Экстрапирамид-ные эффекты | Редко | Часто | Редко |

АЦХ — ацетилхолинэстераза.

0,1 мг/кг (у детей младше 6 лет) или 2,5–5 мг (детям 6–14 лет) перед исследованием.

■ Домперидон

Подробно о препарате и формах выпуска см. стр. 108.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым за 15–30 мин до еды по 10 мг 3 раза в день. При остро возникшей тошноте и рвоте — по 20 мг 3–4 раза в день. При почечной недостаточности уменьшают кратность приема (до 1–2 раз в день в обычной разовой дозе).

Детям с массой тела менее 30 кг назначают по 5 мг 2 раза в день, с массой тела более 30 кг — по 10 мг 2 раза в день.

■ Итоприд

Ганатон (Ganaton)

Abbott

Таблетки 50 мг

Оказывает специфическое действие на верхний отдел ЖКТ, ускоряя продвижение по желудку и улучшая его опорожнение. Механизм действия обусловлен антагонизмом к дофаминовым D₂-рецепторам и дозозависимым ингибированием активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D₂-рецепторами триггерной зоны.

Показания

Функциональная неязвенная диспепсия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация ЖКТ.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 16 лет.

Побочное действие

Со стороны ЖКТ: диарея, запор, боли в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха, повышение активности в крови печеночных ферментов и уровня билирубина.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, тремор.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения.

Другие: повышение уровня пролактина, гинекомастия, аллергические реакции (гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 50 мг 3 раза в день.

Спазмолитики

Для лечения кишечной и желчной (печеночной) колики, пилоро- и кардиоспазма применяют **неспецифические спазмолитики** (см. стр. 33). Некоторые средства отличаются специфическим действием на органы ЖКТ. Их применяют для лечения и предупреждения болезненных спазмов ЖКТ, в т. ч. при синдроме раздраженного кишечника.

Показания

- Боль и спазмы кишечника.
- Синдром раздраженного кишечника.
- Подготовка к рентгенологическому, ультразвуковому или инструментальному исследованию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, паралитическая кишечная непроходимость.

Мебеверин — избегают назначать при порфирии.

Применение во время беременности и в период лактации

Альверин + симетикон — безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 14 лет не установлена.

Мебеверин — во время беременности и в период лактации назначают, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.

Пинаверий — противопоказан во время беременности, не рекомендуют применять у детей.

Побочные действия

Тошнота, диспепсия, запор, *редко* — головная боль, головокружение, аллергические реакции.

■ Альверин + симетикон

Метеоспазмил (Meteospasmyl)

Mayoly

Капсулы:

Альверин, 60 мг

Симетикон, 300 мг

Альверин — миотропный спазмолитик без атропиноподобного и ганглиоблокирующего эффекта, симетикон — ветрогонное. Действие развивается в течение 40–45 мин.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 капсуле 2–3 раза в сутки.

■ Мебеверин

Дюспаталин (Duspatalin)

Solvay

Капсулы ретард 200 мг

Таблетки 135 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 1 таблетке 3 раза в день или 1 капсуле 2 раза в день (капсулы не рекомендуют назначать детям).

■ Пинаверий

Дицетел (Dicetel)

Solvay

Таблетки 50 и 100 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

В фазе обострения назначают по 100 мг 3 раза в день; поддерживающая доза — по 50 мг 3 раза в день в течение 1–3 месяцев. Не рекомендуют принимать препарат перед сном.

Фитопрепараты

■ Экстракт фенхеля

Плантекс (Plantex)

Lek

Гранулы для приготовления р-ра
внутрь — пакет 5 г

Стимулирует пищеварение за счет увеличения секреции желудочного сока и усиления перистальтики, уменьшает газообразование и оказывает спазмолитическое действие.

Показания

Метеоризм и спастические боли у детей старше 2 недель.

Противопоказания

Синдром нарушенного всасывания галактозы/глюкозы, галактоземия, лактазная недостаточность, гиперчувствительность.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Детям в возрасте от 2 недель до 1 года назначают 1–2 пакета в сутки в 2–3 приема, в возрасте 1–4 лет — 2–3 пакета в сутки. Принимают препарат после еды или в перерывах между приемами пищи.

Регуляторы моторики ЖКТ

■ Тримебутин

Дебридат (Debridat)

Jouveinal

Таблетки 100 мг
Порошок для суспензии внутрь
24 мг/5 мл: флакон 250 мл ▶▶▶

Тримедат (Trimebat)

Щелковский

витаминовый завод

Таблетки 200 мг

Регулирует перистальтику, воздействуя на энцефалинергическую систему кишечника: оказывает стимулирующее действие при гипокINETических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое — при гиперкинетическом состоянии.

Показания

Синдром раздраженного кишечника (боли и колики в животе, спазмы кишечника, метеоризм, диарея или запор).

Побочные действия

Редко: кожная сыпь.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не рекомендуют принимать в I триместре беременности и в период лактации.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 100–200 мг 3 раза в сутки, у детей в зависимости от возраста доза составляет:

- ✓ до 6 месяцев — по 1/2 чайной ложки суспензии 2–3 раза в день,
- ✓ от 6 месяцев до 1 года — по 1 чайной ложке 2 раза в день,
- ✓ 1–5 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день,
- ✓ старше 5 лет — по 2 чайные ложки 3 раза в день.

Серотонинергические средства

■ Тегасерод

Зелмак (Zelmac)

Novartis

Таблетки 6 мг

Частичный агонист 5-HT₄ серотониновых рецепторов, стимулирует моторику и секрецию кишечника, кроме того, снижает чувствительность кишечника.

Внимание! В марте 2007 года препарат был изъят в США из продажи в связи с сообщениями о развитии побочных действий. В плацебо-контролируемых исследованиях по безопасности установлено, что у пациентов, получающих тегасерод, повышается риск развития приступа стенокардии, инсульта, усиления боли в грудной клетке, которое может привести к развитию ангинозного приступа.

Показания

Синдром раздраженного кишечника (применяют коротким курсом у женщин моложе 55 лет, у которых основным симптомом является запор).

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, умеренная и тяжелая печеночная недостаточность, кишечная непроходимость в анамнезе, спаечная болезнь брюшной полости, клинические симптомы заболевания желчного пузыря и подозрение на нарушение функции сфинктера Одди.

Не назначают также при наличии в анамнезе инсульта и приступов стенокардии, повышенного АД, высокого уровня холестерина или триглицеридов, при сахарном диабете, психической депрессии и беспокойстве, а также если пациент курит, старше 55 лет, имеет избыточный вес и имел в анамнезе суицидальные мысли или действия.

Во время беременности назначают по строгим показаниям.

Безопасность и эффективность применения у мужчин и детей не установлена.

Побочные действия

Обычно встречаются диарея, боли в животе, тошнота, метеоризм, головная боль, головокружение, боли в спине, гриппоподобные симптомы.

Взаимодействие с другими препаратами

Клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не отмечено. Не нарушает эффективность оральной контрацепции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 6 мг 2 раза в день до еды в течение 4–6 недель, при наличии клинического эффекта продолжают лечение еще в течение 4–6 недель.

■ Алосетрон

Лотронекс (Lotronex)

Prometeus Таблетки 0,5 и 1 мг

Селективный антагонист 5-HT₃ серотониновых рецепторов, замедляет перистальтику кишечника и ослабляет болевую импульсацию, таким образом, облегчает симптоматику синдрома раздраженного кишечника.

Внимание! При применении алосетрона описаны редкие, но серьезные побочные действия со стороны ЖКТ, в том числе токсический мегаколон и ишемический колит. Описаны смертельные случаи. Риск развития осложнений выше у пожилых и ослабленных пациентов.

При развитии запора или симптомов ишемического колита (появление кровянистой диареи, усиление болей в животе) препарат следует немедленно отменить.

Показания

Синдром раздраженного кишечника (применяют у женщин, у которых основным симптомом является диарея).

Противопоказания

Гиперчувствительность, запор, обструкция и/или стриктура ЖКТ, токсический мегаколон и перфорация кишечника в анамнезе, спаечная болезнь брюшной полости, нарушение мезентериального кровообращения, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, дивертикулит, состояние гиперкоагуляции, тромбоз, выраженная почечная недостаточность.

Применение во время беременности возможно по строгим показаниям, в период лактации соблюдают осторожность.

Безопасность и эффективность применения у мужчин и детей не установлена.

Побочные действия

Самые частые (> 2 %): запор, дискомфорт в животе, тошнота, боли в животе.

Редко: головная боль, тахикардия, повышение АД, беспокойство, учащение мочеиспускания, сыпь, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Не применяют одновременно с *флувоксамином*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 0,5 мг 2 раза в день. Через 4 недели дозу можно увеличить до 1 мг 2 раза в день, если предыдущая доза хорошо переносится, но недостаточна для контроля симптомов.

Глава 58

Слабительные средства

Запор характеризуется отсутствием акта дефекации не менее 3 суток, чувством неполного опорожнения кишечника и дискомфортом в животе. Дефекация при запоре осуществляется с большим напряжением. При хроническом запоре указанные симптомы сохраняются не менее 6 недель.

К слабительным средствам относят препараты, облегчающие опорожнение кишечника. Различают:

- ✓ средства, увеличивающие объем каловых масс;
- ✓ стимулирующие средства (вызывают химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника и ускоряют продвижение каловых масс по кишечнику);
- ✓ солевые слабительные;
- ✓ осмотические слабительные (оба типа слабительных увеличивают осмотическое давление в кишечнике, удерживают воду и увеличивают

объем кишечного содержимого, но различаются временем наступления действия);

- ✓ средства, способствующие размягчению каловых масс.

Сравнительная характеристика слабительных средств представлена в таблице 58–1.

Прежде чем назначать слабительное, следует обратить внимание пациента на достаточную гидратацию (пить до 6–8 стаканов воды в день) и достаточное употребление клетчатки (пищевых растительных волокон), необходимость своевременно реагировать на позывы к дефекации и вести активный образ жизни.

Основными противопоказаниями к применению слабительных являются боли в животе неясного генеза (так называемый «острый живот»), установленные воспалительные заболевания органов брюшной полости (острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, перитонит), а также кишечная непроходимость.

Чрезмерный слабительный эффект может вызвать обезвоживание и потерю электролитов. Кроме того, привыкание способствует развитию гипокалиемии и атонии кишечника.

Таблица 58–1. Сравнительная характеристика слабительных

| Препарат | Начало действия, ч | Механизм действия | Примечания |
|---|-------------------------------|---|--|
| Слабительные, увеличивающие объем каловых масс | | | |
| Мукофальк Поликарбофил Метилцеллюлоза | 12–24 (до 72) | Удерживают воду в каловых массах, снижают рН кала | Наиболее физиологические и безопасные средства |
| Стимулирующие слабительные | | | |
| Бисакодил (внутри) (ректально) | 6–8 $\frac{1}{4}$ –1 | Раздражают рецепторы кишки, изменяют секрецию воды и солей | Эффективны при атонии кишечника, могут вызвать кишечную колику |
| Пикосульфат натрия | 6–12 | | |
| Сеннозиды | 8–10 | | |
| Касторовое масло | 5–6 | Метаболит — рицинолевая кислота раздражает рецепторы кишечника | |
| Солевые слабительные | | | |
| Магния сульфат, магния гидроксид | $\frac{1}{2}$ –3 | Задерживают воду в кишке, увеличивают внутриполостное давление, высвобождают холецистокинин | Возможно нарушение водно-электролитного баланса |
| Натрия фосфат (ректально) | 3–5 мин | Задерживают воду в кишке, увеличивают внутриполостное давление | |
| Натрия сульфат | 4–6 | | |
| Осмотические слабительные | | | |
| Лактулоза | 24–48 | Доставляют осмотически активные соединения в толстую кишку | Применяют также при печеночной энцефалопатии |
| Макрогол 4000 | 24–48 | | Не назначают длительно |
| Размягчающие слабительные | | | |
| Докузат натрия (внутри) (ректально) | 24–72 до $\frac{1}{2}$ | Облегчает смешивание жира и воды для размягчения кала | Применяют при уплотнении кала и копростазе |
| Глицерин (ректально) | $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ | Способствуют размягчению кала, оказывают местное раздражающее и гиперосмотическое действие | |
| Вазелиновое масло | | | |

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс

Препараты этой группы обладают наиболее физиологичным механизмом действия. Они связывают воду и ионы в толстой кишке, разжижают каловые массы и увеличивают их объем. Участие микрофлоры толстого кишечника в процессе пищеварения ведет к образованию метаболитов, которые увеличивают осмотическую активность внутрикишечной жидкости и способствуют слабительному эффекту и увеличению объема каловых масс. Положительное действие при синдроме раздраженной кишки и дивертикулезе обусловлено снижением внутрикишечного давления в ректосигмоидальном отделе.

Кроме того, они связывают желчные кислоты и увеличивают их выведение с каловыми массами; в результате увеличивается синтез желчных кислот из холестерина клетками печени, что способствует снижению уровня липопротеидов низкой плотности.

Не всасываются при приеме внутрь. Обычно принимают с водой или соком для снижения риска закупорки пищевода и кишечника. Действие проявляется на 1–3-й день.

Кроме ниже перечисленного лекарственного препарата используют пищевые волокна: пшеничные отруби, морскую капусту, льняное семя, а также семена и шелуху семян подорожника.

Мукофальк (Mucofalk)

Dr.Falk

Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: пакет 5 г, флакон 150 и 300 г

Препарат гидрофильных волокон из наружной оболочки семян подорожника, удерживает воду, увеличивает объем каловых масс и размягчает каловые массы. Заметно увеличивает количество кишечных бактерий. Продукты бактериального расщепления активных компонентов Мукофалька также оказывают послабляющий эффект.

Нормализует функцию кишечника, не имеет пищевой ценности, не всасывается и не вызывает привыкания.

Показания

- Запор (привычный и у беременных).
- Трещины заднего прохода и геморрой, операции в аноректальной области (послеоперационный период) — для смягчения консистенции кала.
- Синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, функциональная диарея, язвенный колит и болезнь Крона — для нормализации стула.

Противопоказания

Гиперчувствительность, органические стриктуры ЖКТ, кишечная непроходимость, плохая компенсация сахарного диабета.

Побочные действия

Усиление метеоризма и появление ощущения переполнения в животе в первые дни приема.

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует комбинировать мукофальк с антидиарейными средствами и препаратами, замедляющими моторику кишечника.

У больных сахарным диабетом 1-го типа (инсулинозависимым) он способен уменьшить потребность в инсулине.

Мукофальк может замедлить всасывание одновременно принимаемых лекарственных средств.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет содержимое 1 пакета (5 г) 2–6 раз в день. Разовую дозу размешивают в стакане воды, выпивают, затем запивают еще одним стаканом воды.

■ Поликарбофил

Фиберкон (FiberCon)

Wyeth

Каплеты 500 мг

Увеличивает объем кишечного содержимого, нормализует всасывание жидкости в ЖКТ. При диарее способствует появлению оформленного стула.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 1 г 1–4 раза в день (не более 6 г/сут), детям старше 3 лет — по 0,5 г 1–2 раза в день (не более 3 г/сут для детей старше 6 лет, 1,5 г/сут для детей в возрасте 3–6 лет).

При выраженной диарее принимают разовую дозу через каждые 30 минут (при необходимости).

При назначении в качестве слабительного каждую порцию следует запивать большим количеством жидкости.

■ Метилцеллюлоза

Цитрусел (Citrucel)

Glaxo

Порошок для приготовления суспензии внутрь
Каплеты

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 5–20 мл 3 раза в день, детям — по 5–10 мл 1–2 раза в день.

Стимулирующие слабительные

К стимулирующим слабительным относят некоторые растительные средства, содержащие антрагликозиды (корень ревеня, кора крушины, листья сенны,

морскую капусту), синтетические препараты (бисакодил, пикосульфат натрия) и касторовое масло. Механизм действия заключается в воздействии на рецепторы слизистой толстой кишки, повышении продукции слизи, выделении воды и солей в просвет кишки и снижении их реабсорбции. Многие средства увеличивают синтез простагландинов и циклического АМФ.

Применяют при запорах, связанных с атонией кишечника (у пожилых, беременных, при ограничении физической активности). Назначают также для подготовки к лечебным и диагностическим процедурам на кишечнике и при геморрое и анальных трещинах для облегчения акта дефекации.

Из побочных действий чаще описывают кишечную колику. **Касторовое масло** способно вызвать сокращение матки во время беременности; его действие может передаваться от матери к ребенку с грудным молоком.

Возможны также аллергические реакции, стойкие лекарственные высыпания, синдром Стивенса-Джонсона или волчаночноподобный синдром, остеомалация, энтеропатия с белковой недостаточностью; зависимость к слабительным.

■ Бисакодил

Бисакодил (Bisacodyl)

Многие производители Таблетки 5 мг
Суппозитории 10 мг

Дульколак¹ (Dulcolax)

Boehringer Таблетки 5 мг
Суппозитории 10 мг

Лаксакодил (Laxacodyl)

Torrent Таблетки 5 мг

Синтетический препарат — производное дифенилметана. Раздражает рецепторы слизистой толстой кишки, повышает продукцию слизи, выделение воды и солей в просвет кишки и блокирует их реабсорбцию, ускоряет и усиливает ее перистальтику.

При приеме внутрь действие начинается через 6–8 ч, при ректальном применении — через 15 мин. Практически не всасывается.

Показания

- Хронический запор, особенно связанный с вялой перистальтикой и атонией толстого кишечника.
- Запор после операций, родов.
- Геморрой и анальные трещины (назначают для облегчения опорожнения кишечника).
- Подготовка к лечебным и диагностическим процедурам.

¹Торговая марка Дульколак относится к бисакодилу в драже и ректальных свечах. Препараты Дульколак ливид (эликсир) и Дульколак перлес (капсулы) содержат пикосульфат натрия (не зарегистрированы в РФ).

Противопоказания

Гиперчувствительность, спастический запор, кишечная непроходимость, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение, цистит.

Не назначают детям до 1 года. Осторожно назначают при печеночной и почечной недостаточности, а также во время беременности. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Диспептические расстройства, боли в эпигастрии или по всему животу, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Возможно снижение эффективности *антацидов*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза для взрослых и детей старше 7 лет составляет 5–10 мг, при недостаточном действии и отсутствии побочных эффектов возможно увеличение дозы до 15 мг.

Разовая доза для детей младше 7 лет — 5 мг.

Ректально ▶

Доза для взрослых составляет по 1–2 суппозитория в сутки, для детей — 1 суппозиторий в день.

При подготовке к лечебным или диагностическим процедурам ▶

Назначают 10–20 мг вечером внутрь и 1 суппозиторий утром.

■ Пикосульфат натрия

Гутталакс (Guttalax)

Boehringer Р-р внутрь 7,5 мг/мл: флакон 15 и 30 мл

Лаксигал (Laxugal)

Ivax Р-р внутрь 7,5 мг/мл: флакон 10 мл

Регулак Пикосульфат (Regulax Picosulfate)

Krewel Р-р внутрь 7,5 мг/мл: флакон 10, 20 и 50 мл

Слабилен (Slabilen)

ЛЭНС-фарм Р-р внутрь 7,5 мг/мл: флакон 15 и 30 мл

Активная форма препарата (дифенол) образует под влиянием кишечной микрофлоры. Непосредственно возбуждает кишечные рецепторы и ускоряет продвижение кишечного содержимого в нижнем отделе ЖКТ. Слабительный эффект развивается через 6–12 ч после приема внутрь.

Практически не всасывается.

Показания

- Функциональный запор, в т. ч. после операции (но не на органах ЖКТ), во время беременности, при

ожирении, длительном постельном режиме и при других состояниях, сопровождающихся атонией кишечника.

- Геморрой и анальные трещины (назначают для облегчения опорожнения кишечника).
- Подготовка к лечебным и диагностическим процедурам.

Противопоказания

Гиперчувствительность, «острый живот».

Не применяют после операций на органах ЖКТ, при дегидратации, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей младше 4 лет (у грудных детей имеется недостаточное развитие микрофлоры).

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

Боли в животе, диарея, позывы к рвоте, при длительном применении — нарушение водно-электролитного баланса и атония кишечника.

Взаимодействие с другими препаратами

Антибиотики широкого спектра снижают эффективность препарата, диуретики и кортикостероиды повышают риск развития водно-электролитного дисбаланса.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Желательно принимать перед сном.

Назначают взрослым 5–10 капель (до 15) в небольшом количестве воды (в упорных случаях возможно увеличение дозы до 30 капель), детям 4–12 лет — 2–5 капель.

Не следует принимать более 10 суток без врачебного контроля.

■ Сеннозиды

Антрасеннин (Antrasennin)

Вилар Таблетки 70 мг

Глаксенна (Glaxenna)

Glaxo Таблетки 13,5 мг

Пурсеннид (Pursennid)

Novartis Таблетки 12 мг

Регулак (Regulax)

Krewel Кубики для приема внутрь (содержат 710 мг порошка листьев сенны и 300 мг плодов сенны)

Сенаде (Senade)

Cipla Таблетки 13,5 мг

Сенадексин (Senadexinum)

Многие производители Таблетки

Сенналакс (Sennalax)

Unipharm Таблетки 25 мг (сеннозиды А и В)

Тисасен (Tisasen)

ICN Драже 10 мг (сеннозиды А и В)

Сеннозиды тормозят всасывание воды и солей, D-ксилозы, стимулируют секрецию натрия и воды в просвет кишечника за счет увеличения концентрации простагландинов ПГ E₂ в его стенке, таким образом, увеличивают объем кишечного содержимого и усиливают моторику толстой кишки. Кроме того, продукты метаболизма сеннозидов, образующиеся в кишечнике под действием микрофлоры, воздействуют на рецепторы кишечной стенки и усиливают перистальтику.

Действие развивается через 8–10 ч после приема внутрь.

Не всасывается и не оказывает резорбтивного действия.

Показания

- Хронический запор.
- Функциональный запор у детей, беременных, пожилых, при ограничении двигательной активности.
- Геморрой и анальные трещины (назначают для облегчения опорожнения кишечника).
- Подготовка к лечебным и диагностическим процедурам.

Противопоказания

Гиперчувствительность, «острый живот».

По показаниям назначают во время беременности.

Не применяют у детей до 1 года (кубики — до 12 лет).

Побочные действия

Диарея с вторичным нарушением водно-электролитного равновесия, энтероколит, боли в животе, метеоризм, аллергические реакции. При длительном приеме (более 1 года) описано развитие псевдомеланоза толстой кишки.

Взаимодействие с другими препаратами

Снижает эффективность медленно всасываемых лекарственных форм.

Нарушение водно-электролитного баланса может сделать пациентов более чувствительными к действию сердечных гликозидов и антиаритмических препаратов (вследствие развития гипокалиемии).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Таблетки и драже: взрослым назначают 1–3 таблетки (драже) на ночь, детям 1–3 лет — 1/2–1 таблетку (драже) утром, 4–12 лет — 1–2 таблетки (драже) утром.

Раствор внутрь: для подготовки к лечебным и диагностическим процедурам принимают внутрь в 14⁰⁰ взрослые — содержимое 1 флакона, дети старше 1 года и пациенты с пониженной массой тела — 1 мл/кг веса тела.

Кубики: взрослым назначают 1 кубик, детям старше 12 лет — 1/4–1/2 кубика.

Курс лечения не должен превышать 1–2 недели.

■ Касторовое масло

Расщепляется липазой в тонкой кишке на глицерин и рицинолевуую кислоту, которая оказывает раздражающее действие на рецепторы на всем протяжении кишечника и усиливает перистальтику. Действие развивается через 5–6 ч.

Вызывает также рефлекторное усиление сокращений матки.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 15–30 г, детям — 5–15 г на 1 прием.

Солевые слабительные

Сульфат и гидроксид магния и фосфат и сульфат натрия притягивают воду в просвет кишечника и увеличивают внутрикишечное давление, а также моторику кишечника. Соли магния также способствуют дуоденальной секреции холецистокинина, таким образом, стимулируют секрецию жидкости в ЖКТ и моторику.

Соли магния отличаются быстрым наступлением эффекта; применения солей натрия избегают при нежелательности эффекта задержки натрия и жидкости; клизмы с фосфатами назначают при необходимости очищения кишечника перед проведением лучевого и хирургического лечения и эндоскопического исследования.

Показания

Острый запор, подготовка к операции и лечебным и диагностическим процедурам на кишечнике, острые пероральные отравления (солевые слабительные задерживают всасывание яда).

Противопоказания

Гиперчувствительность, «острый живот», кишечная непроходимость, гипермагниемия (для солей магния).

Побочные действия

Дегидратация, электролитные расстройства (гипермагниемия, гипернатриемия), особенно при хронической почечной недостаточности.

■ Магния гидроксид, магния сульфат

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Гидроксид магния назначают в качестве слабительного взрослым и подросткам старше 12 лет 0,8–1,8 г, сульфат магния — 10–30 г взрослым или 1 г на каждый год жизни детям. Действие развивается через 0,5–3 ч.

■ Натрия фосфат

Ограничения к применению

Острый геморрой, трещины анального канала, воспалительные изменения или язвенное поражение нижних отделов ЖКТ.

Дозировка и применение

Ректально ▶

Вводят при помощи специальной клизмы взрослым 120 мл, детям — 40–60 мл. Рекомендуют удерживать раствор в кишке в течение 8–10 мин. Действие развивается через 3–5 мин.

■ Натрия сульфат

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают натощак взрослым 15–30 г, детям — 1 г на каждый год жизни. Действие развивается через 4–6 ч.

Осмотические слабительные

Осмотические слабительные увеличивают осмотическое давление в кишечнике, удерживают воду и увеличивают объем кишечного содержимого.

■ Лактулоза

Дюфалак (Duphalac)

Solvay

Порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10 г
Сироп 10 г/15 мл: флакон 200, 500 и 1000 мл

Имопер (Imoper)

Balkanpharma

Сироп 667 мг/мл: флакон 200 мл

Нормазе (Normase)

Molteni

Сироп флакон 200 мл

Порталак (Portalac)

Belupo

Сироп 10 г/15 мл: флакон 500 мл

Оказывает действие в толстом кишечнике, где под действием бактерий расщепляется с образованием низкомолекулярных органических кислот. Увеличивает осмотическое давление и понижает pH в толстой кишке, увеличивает объем каловых масс и усиливает перистальтику.

При печеночной недостаточности подавляет активность протеолитических и увеличивает число ацидофильных бактерий, которые поглощают аммиак и другие азотсодержащие токсические вещества.

Практически не всасывается. Действие развивается через 24–48 ч после приема (отсроченность обусловлена прохождением препарата через ЖКТ).

Показания

- Хронический запор.

- Геморрой (в т. ч. после удаления геморроидальных узлов), подготовка к операции на толстом кишечнике и анальном канале.
- Дисбактериоз, синдром гнилостной диспепсии у детей.
- Хроническая печеночная недостаточность, портальная гипертензия и печеночная энцефалопатия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, галактоземия, непереносимость фруктозы, кишечная непроходимость.

Не назначают пациентам, нуждающимся в безгалактозной диете; осторожно назначают больным сахарным диабетом.

Применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, метеоризм (обычно проходит самостоятельно через 2–3 дня лечения), диарея с гипокалиемией, гипонатриемией и дегидратацией (требует коррекции дозы или прекращения лечения), боли в животе.

Контроль

При длительном применении (более 6 месяцев) следует контролировать электролитный состав крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Гидроксид алюминия и карбонат кальция могут препятствовать снижению pH в толстой кишке, вызываемому лактулозой.

Дозировка и применение

Принимают внутрь по утрам.

В качестве слабительного ▶

Взрослым назначают по 10–30 г порошка или по 15–45 мл сиропа в первые 2 дня, поддерживающая доза составляет 10–20 г или 10–25 мл сиропа.

У детей 7–14 лет начальная доза составляет 10 г или 15 мл сиропа, поддерживающая — 7–10 г или 10 мл, у детей 1–6 лет начальная и поддерживающая доза составляет 3–7 г, до 1 года — 3 г 1 раз в день.

При печеночной недостаточности ▶

Назначают по 20–30 г порошка или 30–50 мл сиропа 3 раза в день, поддерживающую дозу подбирают индивидуально. Поддерживают pH стула в пределах 5–5,5.

■ Макрогол

Транзипег (Transipeg)

Richard Порошок для приготовления раствора внутрь: саше 2,95 и 5,9 г

Форлак (Forlax)

Beaufour Порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10 г

Фортранс (Fortrans)

Beaufour Порошок для приготовления раствора внутрь: пакет 64 г

Препарат полиэтиленгликоля с молекулярной массой 3350 (транзипег) или 4000 дальтон (форлак и фортранс), увеличивает осмотическое давление в кишечнике, удерживает воду и увеличивает объем кишечного содержимого.

Слабительное действие развивается через 24–48 ч после приема внутрь, обычно принимают препарат утром 1 раз в сутки.

Показания

- Запор.
- Подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, а также к операции, требующей отсутствия содержимого в кишечнике — **фортранс**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, «острый живот», кишечная непроходимость, язвенное поражение слизистой толстой кишки.

Допустимо применение во время беременности, больным сахарным диабетом и пациентам, нуждающимся в безгалактозной диете.

Побочные действия

Боли в животе, диарея (можно прекратить прием препарата, затем по прекращении диареи возобновить прием в более низкой дозе).

Взаимодействие с другими препаратами

Способен уменьшить биодоступность других средств, принимаемых внутрь. Прием этих препаратов и макроголя 4000 следует производить с разницей в 2 ч.

Дозировка и применение

Транзипег ▶

Растворяют содержимое пакета в 100 мл воды (5,9 г) или в 50 мл воды (2,95 г). У взрослых и подростков старше 12 лет разовая доза составляет 1–2 пакета (5,9 г), максимальная суточная доза — 11,8 г (2 пакета по 5,9 г).

Детям в возрасте 1–6 лет назначают 1–2 пакета (2,95 г) в сутки (максимальная суточная доза — 5,9 г, или 2 пакета по 2,95 г), в возрасте 6–12 лет — 1–3 пакета (2,95 г) в сутки (максимальная суточная доза — 8,85 г, или 3 пакета по 2,95 г).

Форлак ▶

Назначают только взрослым в дозе 1–2 пакетика в сутки, предварительно растворяют содержимое каждого пакетика в 250 мл воды.

Фортранс ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 15 лет, предварительно содержимое пакета растворяют в 1 л воды.

Дозу препарата устанавливают из расчета 1 литр приготовленного раствора на 15–20 кг массы тела (в среднем 3–4 литра раствора). Необходимую дозу

принимают частями по 200 мл через каждые 20 минут вечером накануне обследования. Возможен прием в равных частях вечером накануне и утром в день обследования, при этом последний прием препарата должен быть за 3–4 ч до проведения процедуры.

Слабительные, размягчающие каловые массы

Анионные сурфактанты (соединения докузата) и минеральные масла (масло арахиса, свечи с глицерином, вазелиновое масло) гидратируют и разжижают стул путем эмульгирования каловых масс, воды и жира; кроме того, они снижают всасывание воды и электролитов.

Применяют чаще при нежелательности натуживания (при грыже, сердечно-сосудистых заболеваниях), а также копростазе.

Размягчение каловых масс после приема внутрь развивается через 1–3 дня, при ректальном применении — в течение нескольких минут (до получаса).

Не следует назначать докузат после применения минеральных масел.

Из побочных действий описано развитие тошноты и спазмов в кишечнике. У маленьких детей, пожилых и ослабленных пациентов применение **минеральных масел** связано с повышенным риском развития липоидного пневмонита. При их использовании также нарушается всасывание жирорастворимых витаминов.

■ Докузат натрия

Норгалакс (Norgalax)

Norgine Миниклизма 120 мг/тюбик 10 г

Анионный сурфактант диоктил натрия сульфосукцинат, способствует проникновению жидкости в каловые массы и их размягчению; таким образом, улучшает их эвакуацию.

Показания

- Запор.
- Подготовка к лечебным и диагностическим процедурам.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, обострение геморроя, трещины анального канала, геморрагический ректоколит.

Побочные действия

При ректальном использовании: жжение в прямой кишке, при длительном применении — застойные явления в прямой кишке.

Дозировка и применение

Ректально ▶

За 5–20 мин до предполагаемой дефекации выталкивают 50–120 мг (содержимое тюбика) в анальное отверстие.

■ Глицерин

Свечи с глицерином (Suppositoria cum glycerino)

Нижфарм Суппозитории 1,6 и 2,75 г

При ректальном применении оказывает умеренное раздражающее действие, способствует размягчению каловых масс и вызывает слабительный эффект (через 15–30 мин).

Показания

Запор, в т. ч. хронический — свечи.

Противопоказания

Гиперчувствительность, *для ректального применения* — геморрой в стадии обострения, трещины заднего прохода, воспалительные и опухолевые заболевания прямой кишки.

Побочные действия

Раздражение прямой кишки.

Дозировка и применение

Ректально ▶

Назначают по 1 суппозиторию в день, желательное через 15–30 мин после завтрака.

■ Вазелиновое масло (жидкий парафин)

В настоящее время вазелиновое масло применяют редко из-за развития различного рода побочных действий: нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, раздражения тонкого кишечника с развитием «парафинома» и трудности поддержания гигиены. Не используют длительно и у детей до 3 лет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1–2 столовые ложки в день. Не применяют непосредственно перед сном.

Средства, уменьшающие метеоризм

■ Симетикон

Гаскон Дроп (Gascon drop)

Kissei Эмульсия внутрь 20 мг/мл: флакон 300 мл

Дисфлатил (Disflatyl)

Solco Р-р внутрь 40 мг/мл: флакон 30 мл
Таблетки 40 мг

Саб симплекс (Sab simplex)

Pfizer Суспензия для приема внутрь 69,19 мг/мл: флакон 30 мл

Эспумизан (Espumisan)

Berlin Капсулы 40 мг
Chemie/Menarini Эмульсия для приема внутрь 40 мг/5 мл: флакон 100 мл
L — Эмульсия для приема внутрь 40 мг/5 мл: флакон 30 мл

Диметикон (диметилполисилоксан) обладает пеногасительным и водоотталкивающим свойствами. Он не всасывается из ЖКТ, облегчает симптомы метеоризма, рассеивает и препятствует образованию в ЖКТ окруженных слизью газовых пузырей. Облегчает пассаж газовых пузырей, меняет их поверхностное натяжение. Симетикон — комбинация диметикона и диоксида кремния.

Диметикон и симетикон входят в состав некоторых комбинированных средств (антацидов, спазмолитических средств, ферментов поджелудочной железы).

Показания

Болезненный метеоризм (послеоперационное вздутие кишечника, заглатывание воздуха, функциональная диспепсия, пептическая язва, синдром раздраженного кишечника, дивертикулез).

Противопоказания

Обструкция ЖКТ.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 40–125 мг 4 раза в день (после еды и на ночь), детям 2–12 лет — по 40 мг 4 раза в день, детям младше 2 лет — по 20 мг 4 раза в день (до 240 мг/сутки).

Пепфиз (Pepfiz)

Ranbaxy

Таблетки шипучие:
Симетикон, 25 мг
Папаин, 60 мг
Грибковая диастаза, 20 мг

Комбинированный препарат, улучшающий пищеварение и снижающий газообразование в кишечнике.

Папаин и грибковая диастаза — пищеварительные ферменты, облегчают усваивание белков и углеводов. Шипучая таблетка быстро растворяется в воде с высвобождением натрия цитрата и калия цитрата, которые нейтрализуют соляную кислоту в желудке, уменьшая проявления заболевания, связанные с повышенной кислотностью. Быстрое развитие антацидного действия защищает пищеварительные ферменты от действия желудочного сока.

Показания

Гиперацидные состояния, диспепсия, повышенное газообразование, метеоризм.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

С осторожностью применяют при артериальной гипертензии, заболеваниях почек и печени.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 таблетке 2–3 раза в день после еды. Таблетку растворяют в $1/2$ стакана воды.

Глава 59

Средства против диареи

В качестве симптоматических средств против диареи применяют **агонисты опиатных рецепторов, адсорбирующие средства**. Однако они не заменяют этиотропного лечения (подавления кишечной инфекции, восстановления нормальной микрофлоры, заместительной ферментной терапии при мальабсорбции).

Для лечения диареи при синдроме укороченного кишечника, вследствие проведения химиотерапии и при СПИДе в случае неэффективности других средств назначают **октреотид** (см. стр. 575).

Лечение диареи инфекционного генеза см. стр. 448. При острой кишечной инфекции эффективны **кишечные антисептики**. Кроме того, известно, что пробиотики (см. главу 61) при острой диарее снижают длительность расстройства стула при ротавирусной инфекции, а также снижают риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у взрослых.

Лечение диареи подразумевает также поддержание водно-электролитного баланса (внутри или парентерально).

Опиоидные агонисты

Опиаты действуют на «мю» и, возможно, «дельта»-рецепторы кишечных нейронов и подавляют перистальтику, и, кроме того, уменьшают секрецию и усиливают всасывание в просвете кишки, таким образом, устраняют спазмы в животе и диарею. Ранее в качестве противодиарейного средства широко применяли **кодеин** (по 15–60 мг через каждые 4–6 ч), однако этот препарат вызывает побочные действия со стороны ЦНС, включая привыкание и лекарственную зависимость.

В настоящее время чаще назначают **лоперамид**, который действует на опиатные рецепторы кишечника, но не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывает влияние на ЦНС.

■ Лоперамид

Веро-лоперамид (Vero-loperamid)

Верофарм Таблетки 2 мг

Диара (Diara)

Оболенское Таблетки жевательные 2 мг

Имодиум (Imodium)

Janssen-Cilag Капсулы и таблетки 2 мг
Таблетки лингвальные 2 мг

Ларемид (Laremid)

Polfa Таблетки 2 мг

Лопедиум (Lopedium)

Hexal Таблетки и капсулы 2 мг
ISO — таблетки «шипучие» 2 мг

Лоперамид (Loperamid)

Многие Капсулы и таблетки 2 мг
производители Р-р внутрь 1 мг/5 мл: флакон 60 и 118 мл

Производное пиперидина, воздействуя на опиатные рецепторы слизистой кишечника, снижает желудочно-кишечную секрецию, а также потерю жидкости и электролитов, замедляет моторику ЖКТ и подавляет перистальтику, таким образом, замедляет прохождение каловых масс, уменьшает их объем, увеличивает вязкость и плотность. Кроме того, ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландинов, повышает тонус анального сфинктера, способствуя лучшему удержанию каловых масс в ампуле и уменьшая императивные позывы к дефекации.

Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому оказывает незначительное воздействие на ЦНС.

Показания

- Острая и хроническая диарея (включая диарею путешественников).
- Синдром укороченного кишечника, илеостомы (назначают для уменьшения частоты дефекации и объема стула).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Избегают применения при энтероинвазивных инфекциях (вызванных *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Shigella*), остром язвенном и псевдомембранозном колите (существует риск развития токсического мегаколона), а также при состояниях, при которых нежелателен закрепляющий эффект.

Осторожно назначают пациентам с нарушением функции печени (выше риск токсического воздействия на ЦНС).

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Не назначают детям до 2 лет.

Побочные действия

Не вызывает эйфории и привыкания (имеется опыт 2-х летнего применения лоперамида без развития лекарственной зависимости). Побочные действия выражены незначительно и чаще развиваются при длительном приеме.

Со стороны ЖКТ: запор, боли в животе, вздутие живота, тошнота, рвота, сухость во рту; *редко* — кишечная непроходимость.

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, сонливость, головокружение.

Другие: аллергические проявления (сыпь).

Дозировка и применение

При острой диарее ▶

Назначают внутрь взрослым и детям старше 12 лет 4 мг, затем принимают по 2 мг после каждого

неоформленного стула. Максимальная суточная доза составляет 16 мг, длительность действия — до 4–6 ч.

Дозировка у детей в первые сутки острой диареи представлена в таблице 59–1.

Таблица 59–1. Дозировка лоперамида в первые сутки острой диареи у детей

| Возраст, лет | Вес, кг | Форма препарата | Доза |
|--------------|----------|----------------------------|--------------------|
| 2–5 | 13–20 | Раствор внутрь | 1 мг 3 раза в день |
| 6–8 | 20–30 | Раствор внутрь или капсулы | 2 мг 2 раза в день |
| 8–12 | более 30 | Раствор внутрь или капсулы | 2 мг 3 раза в день |

В дальнейшем детям назначают по 1 мг/10 кг веса тела после каждого неоформленного стула. Общая суточная доза не должна превышать рекомендуемую дозу первых суток.

При отсутствии клинического улучшения в течение 2 суток лечения острой диареи препарат следует отменить.

При хронической диарее ▶

Начальная доза для взрослых составляет 2 мг, поддерживающую дозу подбирают индивидуально (до получения стула 1–2 раза в день), обычно 2–12 мг/сутки. Максимальную суточную дозу назначают из расчета 6 мг/20 кг веса тела.

Дозировка у детей при хронической диарее не установлена.

■ Лоперамид + симетикон

Имодиум плюс (Imodium plus)

Janssen-Cilag Таблетки жевательные:
Лоперамид, 2 мг
Симетикон, 125 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 12 лет 2 таблетки, затем по 1 таблетке после каждого акта дефекации, но не более 4 таблеток. Продолжительность лечения не должна превышать 2 суток.

Адсорбирующие средства

■ Аттапульгит

Неоинтестопан (Neointestopan)

Novartis Таблетки 630 мг

Природный препарат глиновидного минерала (коллоидный магния алюмосиликат гидрат), образует на слизистой ЖКТ защитную пленку. Не всасывается. Адсорбирует в кишечнике жидкость, токсические и раздражающие вещества, патогенные микроорганизмы.

Показания

Острая диарея.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лихорадка. Не предназначен для лечения хронической и паразитарной диареи. Назначают во время беременности и в период лактации. Не применяют у детей до 6 лет.

Побочные действия

Запор.

Взаимодействие с другими препаратами

Может снизить всасывание других лекарственных средств.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 4 таблетки, затем по 2 таблетки после каждого неоформленного стула. Максимальная суточная доза — 12 таблеток.

Детям 6–12 лет назначают 2 таблетки, затем по 1 таблетке после каждого неоформленного стула. Максимальная суточная доза — 7 таблеток.

■ Диосмектит

Смекта (Smecta)

Beaufour Пакет 3 г

Препарат природного происхождения (диоктаэдрический смектит), обладает защитным действием в отношении слизистой оболочки желудка и выраженными адсорбирующими свойствами, при этом эффект набухания выражен незначительно.

В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника.

Не всасывается.

Показания

- Острая и хроническая диарея.
- Симптоматическое лечение болей, связанных с заболеваниями пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника.

Противопоказания

Кишечная непроходимость.

Возможно применение во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Запор.

Взаимодействие с другими препаратами

Может снизить всасывание других лекарственных средств.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым максимально назначают содержимое 3

пакетов в сутки, детям до 1 года — содержимое 1 пакета, 1–2 года — 2 пакета/сутки, старше 2 лет — 2–3 пакета в сутки.

Средства для лечения инфекционной диареи

Не всякая диарея инфекционного генеза требует назначения антибактериальной терапии. Во всех случаях следует оценить, с одной стороны, ожидаемую пользу, с другой — стоимость лечения и риск развития побочных действий. Эффективность антибактериальной терапии доказана для бактериальной дизентерии (шигеллеза), при раннем начале — для кампилобактериоза. Однако применение антибактериальных средств сопряжено с риском более продолжительного выделения некоторых патогенов с калом (сальмонелл, *Clostridium difficile*) и развитием тяжелых осложнений (например, при инфекции, вызванной *E. coli*, продуцирующей Шига-токсин O157 : H7). Иногда может быть достаточно применение симптоматических средств для лечения диареи (см. выше), при обезвоживании обязательна регидратация.

Средства для лечения диареи инфекционного генеза представлены в таблице 59–2. Лечение протозойных инфекций см. стр. 752 (инфекцию, вызванную простейшими, подозревают при сохраняющейся диарее в течение более 7 суток).

Антибактериальные средства, действующие в просвете ЖКТ и практически не всасывающиеся и не оказывающие системного действия, получили название **кишечные антисептики**. Их применяют при инфекционных гастроэнтеритах и колитах.

Таблица 59–2. Средства для лечения диареи инфекционного генеза

| Заболевание | Этиотропное лечение |
|---|---|
| Эмпирическая терапия инфекционной диареи | У взрослых — фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день, норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день или левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки) в течение 1–5 суток У детей — ко-тримоксазол |
| Шигеллез | Фторхинолоны Цефалоспорины III поколения (цефиксим или цефтибутен) Ампициллин ¹ Ко-тримоксазол ¹ |
| Тифоидные инфекции (<i>Salmonella typhi</i> и <i>typhimurium</i>) | Фторхинолоны Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) Амоксициллин Хлорамфеникол (левомецетин) Ко-тримоксазол (у детей) |
| ✓ Хроническая инфекция | Ципрофлоксацин |

| Заболевание | Этиотропное лечение |
|--|---|
| <i>Salmonella gastroenteritidis</i> | Пациентам высокого риска ² : Фторхинолоны Цефтриаксон или цефотаксим или цефиксим Ко-тримоксазол ¹ |
| Холера | Доксициклин 300 мг однократно Тетрациклин по 500 мг 4 раза в день в течение 3 суток Фторхинолоны (однократный прием, например, цiproфлоксацин в дозе 1 г) |
| <i>Clostridia difficile</i> | Метронидазол Ванкомицин |
| <i>Escherichia coli</i> (энтеротоксигенная, энтеропатогенная и энтероинвазивная) | Фторхинолоны Ко-тримоксазол ¹ |
| <i>Escherichia coli</i> (продуцирующая Шига-токсин O157 : H7) ³ | Назначения антибактериальных средств избегают (из-за повышенного риска развития гемолитико-уремического синдрома) |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | В тяжелых случаях и ослабленным пациентам: Эритромицин Фторхинолоны |
| <i>Yersinia</i> ⁴ | Фторхинолоны Доксициклин Ко-тримоксазол (у детей) |

¹При доказанной чувствительности.

²У 2–4 % больных сальмонеллезом отмечается бактериемия, поэтому при наличии факторов риска диссеминации инфекционного процесса назначают антибактериальную терапию. К факторам риска относят возраст меньше 12 месяцев и старше 50 лет, лимфопролиферативные заболевания, рак, гемоглобинопатии, ВИЧ-инфекцию, трансплантацию органов, наличие сосудистых шунтов, искусственных суставов, дегенеративные заболевания суставов, поражение клапанов сердца, а также прием глюкокортикоидов.

³Инфекцию, вызванную *E. coli*, продуцирующей Шига-токсин O157 : H7, подозревают при наличии кровавой диареи и отсутствии повышенной температуры тела.

⁴За рубежом полагают, что иерсиниоз способен излечиваться самостоятельно и редко рецидивирует. Соответственно, антибактериальное лечение назначают только в тяжелых случаях и ослабленным пациентам. В отечественной практике принято назначать антибактериальные средства с первого дня заболевания в течение не менее 10–14 суток.

Кишечные антисептики

■ Нифуроксазид

Диастат (Diastat)

Apic Капсулы 200 мг

Нифуроксазид (Nifuroxazide)

Polfa Таблетки 100 мг

4 % суспензия внутрь: флакон 90 мл



Энтерофурил (Enterofuryl)

Bosnalijek Капсулы 100 и 200 мг
4 % суспензия внутрь (200 мг/5 мл): флакон 90 мл

Эрсефурил (Ercefuril)

Sanofi-Synthelabo Капсулы 200 мг
4 % суспензия внутрь (200 мг/5 мл): флакон 90 мл

Антибактериальное средство из группы нитрофуранов, после приема внутрь практически не всасывается. Активен в отношении грамположительных (стафилококков, стрептококков, клостридий) и грамотрицательных (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиелла, энтеробактерии, холерный вибрион) патогенных микроорганизмов, при острой диарее способствует восстановлению нормального кишечного эубиоза. При инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции.

Показания

Острая кишечная инфекция.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к производным нитрофурана).

Осторожно назначают во время беременности и в период лактации. Не применяют у недоношенных новорожденных и детей до 1 месяца.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают взрослым по 200 мг 4 раза в день, детям младше 30 месяцев — по 1–3 мерные ложки суспензии 2–3 раза в день, старше 30 месяцев — по 1 мерной ложке 3 раза в день.

Курс лечения не должен превышать 7 суток.

■ Рифаксимин**Альфа Нормикс (Alfa Normix)**

Solvay Таблетки 200 мг
Гранулы для суспензии внутрь
100 мг/5 мл: флакон 100 мл

Антибиотик широкого спектра — полусинтетическое производное рифампицина. Не всасывается из ЖКТ и оказывает действие только в просвете кишечника. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробов и анаэробов.

Показания

Острые желудочно-кишечные инфекции (диарея путешественников), синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночная энце-

фалопатия (в качестве вспомогательного средства), симптоматический неосложненный дивертикулез ободочной кишки и хроническое воспаление кишечника, профилактика инфекционных осложнений после колоректальных хирургических вмешательств.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности и в период лактации назначают по строгим показаниям.

Побочные действия

Тошнота, диспепсия, рвота, кишечные колики, аллергические реакции.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают взрослым и детям старше 12 лет по 200 мг 3 раза в день или по 400 мг 2–3 раза в день в течение не более 7 суток. Повторный курс лечения проводят не ранее, чем через 20–40 дней.

Разовая доза для детей в возрасте 6–12 лет составляет 100–300 мг; в возрасте 2–6 лет — 100–200 мг.

■ Фталилсульфатизол**Фталазол (Phthalazolum)**

Многие производители Таблетки 0,5 г

В тонком кишечнике распадается с образованием норсульфазола (сульфатиазола) — сульфаниламида с антибактериальной активностью. Всасывается из ЖКТ незначительно (5–10 %).

Показания

Дизентерия (острая и хроническая в стадии обострения), гастроэнтерит, колит.

Профилактика послеоперационных осложнений после вмешательств на ЖКТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим сульфаниламидам).

Побочные действия

Системные побочные действия, свойственные сульфаниламидам, редки.

Подавление роста кишечной палочки снижает синтез некоторых витаминов (группы В). Возможны также аллергические реакции, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Дозировка и применение**При острой дизентерии ▶**

Назначают взрослым по 6 г/сутки в первые 2 дня, по 4 г/сутки — на 3–4-й день, по 3 г/сутки — на 5–6-е

дни. Средняя курсовая доза составляет 25–30 г.

Через 5–6 дней проводят второй курс лечения: назначают по 1 г через каждые 4 ч (ночью — через 8 ч) в 1–2-е дни, по 1 г через каждые 4 ч (ночью не дают) — на 3–4-й день (всего 4 г/сутки), 3 г/сутки на 5-й день. Общая доза при втором курсе — 21 г (при легком течении — 18 г). Высшая разовая доза для взрослых составляет 7 г, суточная — 7 г.

Детям младше 3 лет назначают 0,2 г/кг/сутки на 3 приема в течение 7 дней, старше 3 лет — по 0,4–0,75 г 4 раза в день.

При других кишечных инфекциях ▶

Назначают взрослым в первые 2–3 дня по 1–2 г через каждые 4–6 ч, в последующие дни — половинные дозы.

Детям назначают 0,1 мг/кг/сутки на приемы через каждые 4 ч (с ночным перерывом), в последующие дни — по 0,2–0,5 г через каждые 6–8 ч.

Глава 60

Энтеросорбенты

Энтеросорбенты при введении в просвет ЖКТ адсорбируют из кишечника токсины, газы и различные вещества и способствуют выведению их из организма с каловыми массами. Кроме того, они нормализуют микрофлору кишечника, снижают содержание в крови многих метаболитов (билирубина, мочевины, активность трансаминаз, амилазы) и улучшают липидный обмен.

Выделяют угольные сорбенты, сорбенты на основе гидролизованного лигнина, минеральные (кремниевые) и кремнийорганические энтеросорбенты. Сравнительная характеристика некоторых энтеросорбентов представлена в таблице 60–1.

Показания

- Экзогенные отравления.
- Эндотоксикозы (в т. ч. хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, холестаза).
- Острые кишечные инфекции (в т. ч. токсикоинфекция), диарея, дисбактериоз.
- Пищевая и лекарственная аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма, дисбиоз влагалища.
- Атеросклероз и ожирение (профилактика и лечение) — **полифепан**.

Энтеросорбенты находят применение при проведении химиотерапии для уменьшения симптомов желудочно-кишечных расстройств.

Применяют также местно (для лечения гнойных ран, трофических язв, ожогов).

Полисорб применяют для вульнеросорбции (аппликации на раны), аппликации в брюшную полость при перитоните, вводят в кишечник при назогастроинтестинальной интубации через зонд.

Противопоказания

Гиперчувствительность, динамическая кишечная непроходимость.

Угольные энтеросорбенты не применяют при язвенном поражении слизистой ЖКТ, желудочном кровотечении, атонии кишечника.

Побочные действия

Диспепсия, запор или диарея, нарушение всасывания жиров, белков, витаминов, гормонов (для профилактики при длительном курсе приема энтеросорбента делают перерыв, во время которого принимают препараты кальция и витамины).

Угольные энтеросорбенты окрашивают стул в черный цвет.

Взаимодействие с другими препаратами

Энтеросорбенты снижают всасывание и эффективность многих лекарственных препаратов, применяемых внутрь.

Энтеросгель совместим с лекарственными средствами.

■ Активированный уголь

Карбактин (Carbactin)

Медисорб Порошок для приема внутрь в виде суспензии пакет 5 и 10 г, банки 100 и 200 г

Уголь активированный (Carbo activatus)

Многие производители Таблетки 0,25 и 0,5 г
Мекс — порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 5, 10, 100, 150 и 200 г
МС — таблетки 0,25 г
СКН — порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10 г
ФАС-Е — гранулы для приема внутрь в виде суспензии: пакет 5, 10 и 45 г, флакон 15 г

Уголь медицинский (Carbo medicinalis)

Hauser Капсулы и таблетки

Ультра адсорб (Ultra adsorb)

Lainco Капсулы 0,2 г

Обладает высокой сорбционной активностью, обусловленной способностью связывать вещества, не изменяя их химической природы: токсины, газы, гликозиды, алкалоиды, соли тяжелых металлов, салицилаты, барбитураты. В меньшей степени сорбирует кислоты и щелочи (в т. ч. соли железа, метанол, этиленгликоль). Не раздражает слизистые оболочки.

Наличие пищевых масс в ЖКТ требует увеличения дозы активированного угля.

Дозировка и применение

Внутри ▶

При отравлениях применяют 20–30 г в виде взвеси в воде; активированным углем можно проводить промывание желудка.

Таблица 60–1. Сравнительная характеристика некоторых энтеросорбентов (Ю. Н. Шевченко, 1997, с изменениями)

| Препарат | Сродство к биосубстратам | Наличие пористой структуры | Консистенция | Биосовместимость с тканями и биосубстратами | Повреждающее действие на слизистую при длительном применении | Селективность к среднемолекулярным токсинам | Адсорбционная емкость по конго красному, мкмоль/г |
|-------------------------------------|------------------------------|--|----------------------------------|---|--|---|---|
| Угольные сорбенты | | | | | | | |
| Активированный уголь | Гидрофилен | – | Твердые таблетки | Удовлетворительная | Через 5–7 суток | – | 1,8–2,0 |
| Карболонг | Гидрофильно-гидрофобный | Поверхностные микropоры, мезопоры и транспортные макропоры | Твердые гранулы | Хорошая | Через 10–14 суток | Сорбирует метаболиты с массой 100–5000 | 2,8–3,0 |
| Микросорб | Гидрофилен | Микropоры | Твердый гранулированный порошок | Хорошая | Через 7–10 суток | – | 2,2–2,4 |
| Лигнин гидролизный | | | | | | | |
| Полифепан | Гидрофилен | – | Черный порошок или взвесь в воде | Удовлетворительная | Через 5–7 суток | – | 2,0–2,2 |
| Минеральные сорбенты | | | | | | | |
| Полисорб | Гидрофилен в высокой степени | – (высокодисперсный порошок) | Влажная масса | Удовлетворительная | Через 7–10 суток | – | 2,0–2,4 |
| Кремнийорганические сорбенты | | | | | | | |
| Энтеросгель | Гидрофобен | Имеется пористая структура глобулярной кремнийорганической матрицы | Гель | Хорошая | Отсутствует (имеется опыт применения более 1/2 года) | Сорбирует метаболиты с массой 100–1000 | 4,5–5,0 |

При повышенной кислотности и метеоризме назначают по 1–2 г 3–4 раза в день

При заболеваниях, сопровождающихся процессами брожения и гниения в кишечнике, взрослые принимают по 10 г 3 раза в день в промежутках между приемами пищи, дети 7–14 лет — 7 г на прием, младше 7 лет — 5 г на прием. Курс лечения — 1–2 недели.

■ Косточковый активированный уголь (КАУ)

Карболонг (Carbolong)

Экосорб

Порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10, 100 и 150 г

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 15–30 г/сутки на 3 приема за 1,5 ч до или через 1,5 ч после еды в течение 10–14 суток. При нетяжелом течении заболевания назначают по 3–9 г/сутки в течение 7–14 суток.

При острых отравлениях назначают 60 г/сутки (по 20 г 3 раза в день) в течение 10–14 дней.

Профилактическая доза составляет по 0,5–1 г 3 раза в день.

Детям назначают по 0,3–0,5 г/сутки в течение 10–14 дней.

■ Микросорб

Микросорб П (Microsorb P)

Симплекс

Порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10, 25, 50 и 100 г

Дозировка и применение

Внутрь ▶

См. *Косточковый активированный уголь*.

■ Лигнин гидролизный

Полифепан (Polyphepamum)

Сайнтек

Порошок для приема внутрь в виде суспензии: пакет 10, 50, 100 и 250 г
Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: банки 50, 100 и 200 г

Лактофильтрум (Lactofiltrum)

Лексир

Таблетки 0,5 г (содержит 85 % гидролизного лигнина и 15 % лактулозы)

Фильтрум (Filtrum)

Лексир

Таблетки 0,45 мг

Энтегнин (Entegnin)

БиоТон

Таблетки 0,4 г

Энтеросорбенты, получаемые при переработке лигнина — продукта гидролиза углеводных компонентов древесины, способны сорбировать бактерии и бактериальные токсины, лекарственные средства, яды, соли тяжелых металлов, а также алкоголь, ал-

лергены, избыток продуктов обмена веществ (билирубин, мочевины, холестерин и другие), оказывают гипохолестеринемическое действие.

Не токсичны, не всасываются. Полностью выводятся из организма в течение 24 ч.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Полифепан назначают взрослым по 1 столовой ложке за 1 ч до еды, детям до 1 года — по 1 чайной ложке, 1–7 лет — по 1 десертной ложке 3 раза в день в течение 3–7 суток, при необходимости — курсами по 10–15 дней с перерывами 7–10 суток.

Лактофильтрум и **Фильтрум** назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 2–3 таблетки 3 раза в день; у детей 7–12 лет разовая доза составляет 1–2 таблетки, 3–7 лет — 1–2 таблетки, 1–3 года — $\frac{1}{2}$ –1 таблетка. Курс — 2–3 недели.

Энтегнин принимают по 1–3 таблетки 3–4 раза в день. Курс лечения при острых заболеваниях составляет 3–5 дней, при аллергических — до 2 недель. Повторные курсы назначают по необходимости через 2 недели. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 4,8–6,4 г (12–16 таблеток), для детей — 3,8–4 г (8–10 таблеток). В тяжелых случаях дозу можно увеличить.

■ Минеральный (кремниевый) сорбент

Полисорб МП (Polysorbum MP)

Полисорб

Порошок для приема внутрь в виде суспензии пакет 1, 2 и 50 г и флакон 12 г

Энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При острой кишечной инфекции и токсикоинфекции назначают по 2–3 г 3 раза в день. При выраженной диарее разовая доза в первые сутки лечения может составлять 4–6 г, суточная — 12 г (150–200 мг/кг/сутки, у детей раннего возраста — не более 100 мг/кг/сутки). Курс лечения — 3–5 дней.

При отравлении применяют по 0,1–0,5 г/кг (в среднем 7–10 г) 2–3 раза в день, в тяжелых случаях вводят через желудочный зонд через каждые 4–6 ч до 24 г/сутки. Можно промывать желудок 1 % раствором полисорба.

При алкогольной абстиненции доза составляет по 2–4 г 3–4 раза в день в течение 3–4 суток.

При пищевой аллергии — по 2–3 г 2–3 раза в день перед или во время приема пищи.

При псориазе и экземе назначают 100–150 мг/кг/сутки в течение 1–1,5 месяцев, при других кожных заболеваниях — в течение 5–10 дней.

Наружно ▶

Применяют местно для лечения гнойных ран, трофических язв и ожогов; слой препарата обычно составляет 3–5 мм (не более 7 мм).

Для лечения кольпитов вводят во влагалище 2–3 г методом инсуффляции 1 раз в день в течение 5 суток.

При капиллярном кровотечении посыпают полисорбом поверхность раны и накладывают повязку, при отсутствии эффекта через 8–12 мин процедуру можно повторить.

При распространенном перитоните промывают полость брюшины 1–3 % раствором полисорба 1–6 раз в сутки, при острой кишечной непроходимости — проводят лаваж кишечника через установленный зонд.

■ Кремнийорганический сорбент

Энтеросгель (Enterosgelum)

Креома-фарм Упаковка 135, 225 и 450 г

Гидрогель полиметилсилоксана (метилкремниевой кислоты) с высокими сорбционными характеристиками. Способен сорбировать ротавирусы (возбудитель вирусной кишечной инфекции). Не оказывает повреждающего действия на слизистую ЖКТ, не проникает в клетки эпителия и быстро выводится из организма. Сорбционная активность к полисахаридам, слизи, минеральным солям, пепсину и трипсину незначительная. Можно комбинировать с антибиотиками, антисептиками, ферментами, энубиотиками, анестетиками и другими лекарственными средствами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 3 раза в день между приемами пищи, предварительно приготовив суспензию (можно использовать миксер). Суточная доза для взрослых составляет 45 г, детей младше 7 лет — 15–20 г. В тяжелых случаях в первые три дня возможно использование удвоенной дозы.

Имеется опыт продолжительного (более полугода) приема препарата.

Для местного лечения гнойных ран, ожогов и отморожений (в фазе экссудации с 1 по 5–7 сутки от момента повреждения) применяют **Иммосгент** — комбинацию кремнийорганического адсорбента и иммобилизованного на нем (2 %) гентамицина.

Глава 61

Средства для нормализации микрофлоры кишечника

В норме микрофлору кишечника человека представляют бифидум бактерии, бактероиды, молочнокислые бактерии, кишечная палочка, энтерококки и, в меньшей степени, стафилококки, грибы и протей. Дисбактериоз — изменение количественного соотношения микроорганизмов в тонкой кишке и состава нормальной микрофлоры толстой кишки. Общее количество микробов в толстой кишке может меняться за счет уменьшения или увеличения отдельных групп микроорганизмов. При дисбактериозе тяжелой степени может возникнуть бактериемия и сепсис, но чаще дисбактериоз является одним из патогенетических звеньев хронических заболеваний кишечника.

Лечение дисбактериоза направлено на стимуляцию реактивности организма, улучшение процесса пищеварения и восстановление нормальной микрофлоры кишечника. Для нормализации микрофлоры назначают средства, препятствующие размножению или вызывающие гибель патогенных и условно патогенных микроорганизмов (возбудителей дизентерии, сальмонеллеза, брюшного тифа, патогенной кишечной палочки, стрептококков, стафилококков, протей и других): **бактериальные препараты, продукты биосинтеза бактерий и лечебные дрожжи**. С этой же целью применяют **лактозу** (см. стр. 451) и **энтеросорбенты** (стр. 459). Кроме того, при кишечных инфекциях для восстановления нормальной флоры применяют **бактериофаги**. В настоящее время проводятся исследования по использованию синбиотиков — препаратов, полученных вследствие комбинации пребиотиков и пробиотиков.

Входящие в состав некоторых препаратов бактерии создают в кишечнике неблагоприятную для патогенных бактерий кислую среду, а также участвуют во всасывании моносахаридов, стабилизируют мембраны клеток кишечного эпителия и регулируют всасывание электролитов (кальция, железа) и синтез витаминов С, В₁, В₂, В₆, К, Е, РР, D, биотина. Молочнокислые бактерии осуществляют ферментное расщепление белков, жиров и сложных углеводов (в т. ч. при лактазной недостаточности у детей).

Бактисубтил, бифифор, линекс, а также **хилак** и **энтерол** устойчивы к антибиотикотерапии.

Показания

- Кишечный дисбактериоз.
- Острая и хроническая диарея.
- Хронические неспецифические воспалительные заболевания ЖКТ (в т. ч. язвенный колит), синдром раздраженного кишечника, профилактика и

лечение кишечных расстройств, вызванных проведением радио- и химиотерапии.

- Пищевая и лекарственная аллергия, атопический дерматит, дисбиоз влагалища, вторичный иммунодефицит (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Применяют у детей, во время беременности и в период лактации.

Не следует запивать препараты алкоголем.

Побочные действия

Аллергические реакции (крайне редко).

Бактериальные препараты

Бактериальные препараты представлены в таблице 61–1 на стр. 454–455. Для использования у новорожденных и ослабленных пациентов капсулы раскрывают и смешивают их содержимое с небольшим количеством сока, молока или воды (не горячей).

Продукты биосинтеза бактерий

Хилак форте (Hylac forte)

Merckle

P-р внутрь: флакон 30 и 100 мл

Стерильный концентрат продуктов биосинтеза грамположительных и грамотрицательных симбионтов кишечной флоры тонкой и толстой кишки. 1 капля соответствует биосинтетическим веществам, продуцируемым 10^{11} бактерий. Содержащиеся в препарате летучие жирные кислоты способствуют регенерации поврежденной микрофлоры кишечника, стимулируют синтез эпителия кишечной стенки, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс в просвете толстой кишки.

Показания

- Дисбактериоз.
- Синдром мальабсорбции, диспепсия.
- Диарея, метеоризм, запоры.
- Гастрозентерит, колит (в т. ч. атрофические в пожилом возрасте).
- Гипо- и ацидные состояния (в т. ч. во время беременности).
- Аллергические заболевания (крапивница, экзема) в составе комбинированной терапии.
- Долечивание пациентов, перенесших сальмонеллез (в т. ч. грудные дети).

Противопоказания

Нет.

Побочные действия

Не отмечены.

Взаимодействие с другими препаратами

Антациды способны нейтрализовать молочную кислоту, содержащуюся в препарате.

Не рекомендуют использовать одновременно с молоком и молочными продуктами.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают до или во время приема пищи. Доза для взрослых в первые дни лечения составляет по 40–60 капель 3 раза в день, для детей — по 20–40 капель 3 раза в день, грудных детей — по 15–30 капель 3 раза в день. После улучшения состояния дозу можно уменьшить вдвое.

Лечебные дрожжи

Энтерол (Enterol)

Biocodex

Капсула 250 мг

Порошок для приема внутрь в виде р-ра: пакет 250 мг

Содержит *Saccharomyces boulardii* — лечебные дрожжи, оказывающие антимикробное действие в отношении клостридий, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, кандид, а также *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae (in vitro)*, *Entamoeba histolytica* и *Lamblia*. Повышает местный иммунитет за счет повышения продукции IgA и других иммуноглобулинов.

Оказывает антитоксическое действие в отношении токсинов *Clostridia difficile* (при псевдомембранозном колите) и энтеротоксинов. Устойчив к антибиотикотерапии.

Внимание! Не следует одновременно с приемом лечебных дрожжей проводить антигрибковую терапию.

Показания

- Дисбактериоз.
- Лечение и профилактика колита и диареи, связанных с приемом антибиотиков.
- Острая инфекционная диарея у взрослых и детей.
- Синдром раздраженной кишки.
- Рецидивирующие заболевания, вызываемые *Clostridia difficile*.

Противопоказания

Нет.

Побочные действие

Диспептические явления (обычно не требуют отмены препараты).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1–2 капсулы или пакета 1–2 раза в день.

Таблица 61–1. Бактериальные препараты для нормализации микрофлоры кишечника

| Препарат, производитель | Форма выпуска | Минимальное содержание бактериальных клеток | Дозировка |
|---|---|---|---|
| Ацилакт (Acilact) <i>Витафарма</i> | Порошок: флакон 5 доз Таблетки 1 доза Суппозитории вагинальные 1 доза | 1 доза = 10 млн лактобактерий | <i>Внутрь:</i> взрослым и детям 5 доз 2–3 раза в день, у детей грудного возраста разовая доза — 2–3 дозы, длительность лечения подбирают индивидуально <i>Интравагинально:</i> орошения, аппликации и суппозитории по 5 доз (в виде раствора) или по 1 дозе (1 суппозиторий) 1–2 раза в день |
| Аципол (Acipol) <i>ЛЕККО</i> | Капсула | 10 млн КОЕ лактобактерий | Взрослым и детям старше 3 лет по 1 капсуле 3–4 раза в сутки, детям от 3 месяцев до 3 лет — по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Профилактика: по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10–15 дней |
| Бактисубтил (Bactisubtil) <i>Aventis</i> | Капсула | 10 ⁹ бактерий <i>Bacillus subtilis</i> штамма IP 5832 | <i>При острых заболеваниях:</i> по 1 капсуле 3–6 раз в день, в тяжелых случаях ударная доза — 10 капсул в сутки <i>При хронических заболеваниях:</i> по 1 капсуле 2–3 раза в день |
| Биофлор (Bioflorum) <i>Диалек</i> | Суспензия: флакон 50, 100 и 250 мл | Активный штамм <i>E. coli</i> M-17 | Взрослым и подросткам старше 11 лет — по 10 мл 2–3 раза в день (при острой диарее дозу увеличивают до 20–30 мл каждые 3 ч в течение 1–2 дней), у детей младше 1 месяца разовая доза — 1 капля на 1 кг массы, у детей в возрасте до 1 года — от нескольких капель до 1/2 чайной ложки, 1–3 лет — 1/4 взрослой нормы, 6–10 лет — 1/2 взрослой дозы |
| Бифидумбактерин (Bifidumbacterin) <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф.: флакон или ампула или пакет по 5 доз | 1 доза = 10 ⁷ клеток | Взрослым и детям старше 6 месяцев — по 5 доз 2–3 раза в день, детям младше 6 месяцев — по 3 дозы 3 раза в день, новорожденным (с первых дней жизни до выписки) — по 1–2 дозы 3 раза в день |
| Бифидумбактерин форте (Bifidumbacterin forte) <i>Партнер</i> | Порошок лиоф. пакет | Живые бифидум бактерии, иммобилизованные на частицах активированного угля КАУ | <i>Для профилактики дисбактериоза:</i> взрослым и детям старше 1 года — по 1–2 пакета 1–2 раза в день, детям до 1 года — по 1 пакету 1 раз в день. Курс — 10–15 дней 2–3 раза в год <i>Для лечения дисбактериоза:</i> взрослым и детям старше 7 лет — по 2 пакета 2–3 раза в день, детям 1–7 лет — по 1 пакету 3–4 раза в день, детям до 1 года — по 1 пакету 2–3 раза в день <i>При острой кишечной инфекции и ОРВИ:</i> взрослым — по 10 пакетов 3 раза в день, детям старше 1 года — по 5 пакетов 6 раз в день в течение 1–3 суток |
| Бифидумбактерин (Bifidumbacterin) <i>Имбио</i> | Суппозитории вагинальные 10 млрд клеток | | Для лечения дисбактериоза назначают по 1 суппозитории 1 раз в день в течение 14–21 суток, для лечения урогенитальных инфекций — по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 суток |
| Бификол (Bificolum) <i>Многие производители</i> | Порошок: флакон 5 доз | Бифидум бактерии и кишечные палочки штамма M17 | Взрослым и детям старше 6 месяцев — по 5–10 доз 2–3 раза в день в течение 2–3 недель |
| Бифилиз (Bifilisum) <i>Фермент</i> | Порошок: флакон 5 доз Суппозитории ректальные/ вагинальные | Комбинация бифидобактерий (1 доза = 10 млн бифидобактерий) и лизоцима | Взрослым и детям по 5 доз (1 флакон) на прием 2–3 раза в сутки, для профилактики дисбактериоза и кишечных инфекций детям первых 3 месяцев жизни назначают по 2,5 дозы 2 раза в день в течение 10 суток, детям других возрастных групп и взрослым — по 2,5–5 доз |
| Бифиформ (Bifiform) <i>Ferrosan</i> | Капсула | 10 ⁷ бифидум бактерий и 10 ⁷ энтерококков | По 2 капсулы в день, при необходимости дозу увеличивают вдвое |
| Колибактерин (Colibacterinum) <i>Имбио</i> | Порошок: флакон или ампула по 2–3 дозы | 1 доза = 10 ⁷ клеток | По 2–4 дозы 2–3 раза в день в течение 3–4 недель (до 2 месяцев) |

| Препарат, производитель | Форма выпуска | Минимальное содержание бактериальных клеток | Дозировка и применение |
|---|---------------------------------------|--|--|
| Лактобактерин (Lactobacterinum) <i>Многие производители</i> | Порошок: флакон или ампула по 2–5 доз | 1 доза = $6-7 \times 10^6$ клеток | По 2–3 дозы 3 раза в день, маленьким детям — по 1 дозе 3 раза в день |
| Линекс (Linex) Lek | Капсула | $1,2 \times 10^7$ молочнокислых, бифидум бактерий и энтерококков | Взрослым — по 2 капсулы 3 раза в день, детям 2–12 лет — по 1–2 капсулы 3 раза в день, детям младше 2 лет — по 1 капсуле 3 раза в день |
| Примадофилус (Primadophilus) Биоклассик | Капсула | $2,8 \times 10^9$ молочнокислых бактерий | По 1 капсуле в сутки, через 2 недели обычного приема возможен переход на интенсивный режим — по 1 капсуле 3 раза в день |
| Примадофилус Бифидус (Primadophilus Bifidus) Биоклассик | Капсула | $3,4 \times 10^9$ бифидум и молочнокислых бактерий | |
| Примадофилус Джуниор (Primadophilus Junior) Биоклассик | Капсула | 10^9 молочнокислых и бифидум бактерий и ацидофильных палочек | По 1–2 капсулы в сутки |
| Примадофилус для детей (Primadophilus for children) Биоклассик | Порошок: флакон 142 г | 1 чайная ложка содержит 10^9 молочнокислых и бифидум бактерий и ацидофильных палочек | По 1 чайной ложке (3 г) 1 раз в сутки во время еды (добавляют в любое питание, в том числе детское), интенсивный режим — по 2 чайные ложки в сутки в течение 2 недель |
| Пробифор (Probifor) Партнер | Пакет | 5×10^8 бифидум бактерий, иммобилизованные на частицах активированного угля | <i>При острых заболеваниях:</i> взрослым и детям старше 7 лет — по 2–3 пакета 2 раза в день, детям 3–7 лет — по 1 пакету 3 раза в день, детям младше 3 лет — по 1 пакету 2 раза в день. Курс — 3–5 суток <i>При хронических заболеваниях:</i> взрослым — по 2 пакета 2 раза в день, детям старше 1 года — по 3 пакета 1 раз в день (вечером). Курс — 10–15 суток (максимально до 30 суток) |
| Споровактерин Бакорен | Флакон 1, 2 и 5 мл | Бактерии <i>Bacillus subtilis</i> штамма 534 | |
| Флонивин БС (Flonivin BS) ICN | Капсула | 10^9 сухой культуры <i>Bacillus subtilis</i> штамма IP 5832 | Взрослым и детям 3–12 лет — по 4–6 капсул в сутки между приемами пищи, при функциональном синдроме — 2–3 капсулы утром натощак в течение 2–3 недель. Грудным детям и детям младше 3 лет — по 3–4 капсулы в сутки |
| Флорин форте (Florin forte) Партнер | Пакет | 50 млн КОЕ бифидобактерий + 50 млн КОЕ лактобактерий | Взрослым — содержимое 2 пакетов 3 раза в сутки, детям младше 6 месяцев — 1 пакета 2 раза в сутки, в возрасте от 6 месяцев до 3 лет — 1 пакет 3 раза в сутки, старше 3 лет — 1 пакет 3–4 раза в сутки |
| Эуфлорин-В Бифифлюкс | Флакон 100 мл | 10^8 бифидум бактерий в 1 мл | <i>Для лечения дисбактериоза:</i> по 1 разовой дозе утром и в обед Эуфлорина-В, вечером — 1 дозу Эуфлорина-L |
| Эуфлорин-L Бифифлюкс | Флакон 100 мл | 10^8 лактобактерий в 1 мл | Разовая доза для взрослых — 15–20 мл, детям 5–12 лет — 10–15 мл, 1–5 лет — 7–10 мл, 6–12 месяцев — 5–7 мл, младше 6 месяцев — 3–5 мл <i>Для профилактики дисбактериоза:</i> утром разовую дозу Эуфлорина-В, вечером — дозу Эуфлорина-L Разовая доза для взрослых — 10–15 мл, детей 5–12 лет — 10 мл, 1–5 лет — 7 мл, 6–12 месяцев — 5 мл, младше 6 месяцев — 3 мл <i>В стоматологии, гинекологии и косметологии:</i> применяют местные аппликации Эуфлорина-L |

Бактериофаги

Бактериофаги — вирусы бактерий, разрушающие бактериальные клетки, в т. ч. устойчивые к антибиотикам. Бактериофаги обладают строгой видовой специфичностью, поэтому не нарушают нормальную микрофлору. Возможна комбинация с антибактериальными средствами. После окончания курса лече-

ния бактериофагами рекомендуют назначать бактериальные препараты.

Бактериофаги эффективны при приеме внутрь; их применяют также в виде местных аппликаций. Противопоказания и побочные действия отсутствуют. Применяемые препараты бактериофагов представлены в таблице 61–2.

Таблица 61–2. Препараты бактериофагов

| Препарат, производитель | Форма выпуска, состав | Дозировка и применение |
|--|--|--|
| Интести-бактериофаг <i>Имбио</i> | Флакон 100 мл | Взрослым и детям старше 3 лет — по 5–10 мл 4 раза в день, детям младше 3 лет — по 3–5 мл 3 раза в день, одновременно рекомендуют вводить препарат в клизму 1 раз в сутки |
| Бактериофаг стафилококковый <i>Имбио</i> | Флакон 20 и 100 мл | У взрослых и детей старше 3 лет разовая доза внутрь — 40–100 мл, у детей 1–3 года — 15–20 мл, 6–12 месяцев — 10–15 мл, младше 6 месяцев — 5–10 мл, кратность — 2 раза в день. Одновременно рекомендуют вводить препарат в клизму 1 раз в сутки в дозе 40–100 мл — у взрослых, 40 мл — у детей 1–3 лет, 20 мл — у детей младше 6 месяцев. Длительность лечения — 7–10 суток |
| Бактериофаг сальмонеллезный <i>Имбио</i> | Флакон 100 мл Таблетки (1 таблетка эквивалентна 20 мл раствора) | Взрослым и детям старше 8 лет — по 2–4 таблетки 2–3 раза в день внутрь + в клизме 50–100 мл 1 раз, детям 3–8 лет — по 2 таблетки 2–3 раза в день + в клизме 40–50 мл 1 раз, 6 месяцев–3 года — по 1 таблетке 2–3 раза в день + в клизме 30–40 мл 1 раз, детям младше 6 месяцев — по 10 мл 2–3 раза в день + в клизме 20 мл 1 раз. Курс — 5–7 суток <i>Профилактическая доза:</i> по 2 таблетки 1 раз в неделю |
| Бактериофаг дизентерийный <i>Имбио</i> | Таблетки | Взрослым и детям старше 8 лет — по 2 таблетки 4 раза в день, детям 3–8 лет — по 2 таблетки 2 раза в день, от 6 месяцев до 3 лет — по 1 таблетке 2 раза в день <i>Профилактическая доза:</i> по 1–2 таблетки 1 раз в день |

Глава 62

Средства для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона — хронические воспалительные заболевания слизистой оболочки толстой кишки неустановленной этиологии. В развитии этих заболеваний большая роль принадлежит нарушению иммунного ответа слизистой кишечника на кишечную микрофлору. Оба заболевания характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий (реже встречается хроническое течение). Лекарственная терапия имеет целью купировать воспаление и достичь ремиссии.

Лечение обострений включает прием внутрь **производных 5-аминосалициловой кислоты** и, при необходимости, **глюкокортикоидов**; при поражении дистальных отделов кишечника их применяют местно (в виде клизм и свечей). В тяжелых случаях глюкокортикоиды (**гидрокортизон**, **метилпреднизолон**; см. стр. 568) вводят парентерально. В рефрактерных случаях назначают **циклоспорин** (внутривенно 4 мг/кг/сут в течение 10–14 дней, затем внутрь 5 мг/кг/сут; см. стр. 803) или **инфликсимаб** (см. стр. 621).

При обострении тяжелой степени требуется также проведение инфузионной терапии и заместительных гемотрансфузий.

При тяжелой форме болезни Крона, которая не поддается общепринятому лечению или если пациенты плохо его переносят, применяют **адалимумаб** (см. стр. 621).

Метронидазол и **ципрофлоксацин** могут быть эффективны при илеоколите, осложнившимся свищами. Метронидазол принимают внутрь в дозе 10–20 мг/кг/сут в несколько приемов (обычно 1–1,5 г/сут) в течение не более 3 месяцев (из-за риска развития периферической нейропатии). Ципрофлоксацин назначают внутрь по 500 мг 2 раза в день.

Поддерживающую терапию производными 5-аминосалициловой кислоты неспецифического язвенного колита проводят пожизненно. Глюкокортикоиды из-за выраженных побочных эффектов для профилактики обычно не назначают. В упорных случаях назначают **азатиоприн** (2–2,5 мг/кг/сут; см. стр. 801) или **меркаптопурин** (1–1,5 мг/кг/сут; см. стр. 845) под тщательным наблюдением врача; при невозможности их применения используют **метотрексат** (стр. 843).

Для поддерживающего лечения болезни Крона применяют **адалимумаб**.

Препараты, применяемые для лечения неспецифического язвенного колита, представлены в таблице 62–1.

Таблица 62–1. Препараты для лечения неспецифического язвенного колита

| | |
|-------------------------------------|---|
| Обострение | Глюкокортикоиды (будесонид, преднизолон, гидрокортизон) Аминосалицилаты Циклоспорин |
| Профилактика обострений | Аминосалицилаты |
| Хронический активный язвенный колит | Аминосалицилаты Глюкокортикоиды Азатиоприн |

Производные 5-аминосалициловой кислоты

Полагают, что местное действие производных 5-аминосалициловой кислоты превалирует над системным. Отмечено, что при неспецифическом язвенном колите повышается содержание метаболитов арахидоновой кислоты, образующихся как по циклооксигеназному (с образованием простагландинов), так и по липооксигеназному пути (с образованием лейкотриенов). Противовоспалительный эффект производных 5-аминосалициловой кислоты объясняют воздействием на циклооксигеназу и уменьшением продукции провоспалительных простагландинов в толстом кишечнике.

Внимание! При применении производных 5-аминосалициловой кислоты описано развитие побочных действий со стороны системы крови. Необходим тщательный контроль за составом периферической крови и симптомами агранулоцитоза, апластической анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении — развитием кровотечения неясной этиологии, пурпуры, ангины, фарингита, лихорадки и недомогания.

■ Сульфасалазин

Сульфасалазин (Sulfasalazin)

| | |
|------|--------------------------------------|
| КРКА | Таблетки 500 мг |
| EN | — таблетки кишечнорастворимые 500 мг |

В соединительной ткани стенки тонкой кишки диссоциирует на 5-аминосалициловую кислоту (25%), обладающую противовоспалительным действием, и сульфапирин (60–80%) — сульфаниламид с бактериостатическим эффектом в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Показания

Неспецифический язвенный колит (лечение обострений и поддерживающая терапия).

Назначают также при болезни Крона, ревматоидном артрите (в т. ч. ювенильном), анкилозирующем спондилите, псориазе и псориазическом артрите.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к салицилатам и сульфаниламидам), нарушение функции печени и почек, болезни крови, порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Не применяют в период лактации (кормление грудью следует прекратить). Не применяют у детей в возрасте до 2 лет (при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки) и до 6 лет (при ювенильном полиартрите).

Побочные действия

Внимание! При применении сульфасалазина описано развитие смертельных случаев, связанных с реакциями гиперчувствительности, развитием агранулоцитоза, апластической анемии, поражением печени и почек, необратимыми изменениями со стороны ЦНС и развитием фиброзирующего альвеолита.

Чаще всего при приеме сульфасалазина наблюдают головную боль, анорексию, тошноту, рвоту, диспептические явления и олигоспермию (обратимую после отмены препарата). Приблизительно в 3 % случаев при приеме салицилатов развивается синдром острой непереносимости, включающий в себя кишечную колику, кровавый понос, лихорадку, головную боль, зуд и сыпь. При отмене препарата симптомы обычно проходят самостоятельно.

Другие побочные эффекты редки (не более 1 на 1000 пациентов):

Со стороны ЖКТ: диарея, боли в животе, примесь крови в каловых массах, некротическо-язвенный колит, лекарственный гепатит.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: судороги, поперечный миелит, преходящие изменения в задних рогах спинного мозга, синдром *spina equina*, синдром Гийена-Барре, периферическая нейропатия, нарушение мышления, головокружение, потеря слуха, расстройство сна, атаксия, галлюцинации, звон в ушах, дремота.

Со стороны выделительной системы: токсический нефроз с олиго- и анурией, нефрит, нефротический синдром, гематурия, кристаллурия, протеинурия, гемолитико-уремический синдром, окрашивание мочи в оранжево-красный цвет.

Другие: интерстициальный пневмонит, фотосенсибилизация, аллергические реакции (в т. ч. синдром Лайелла, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, рабдомиолиз, анафилактический шок).

Контроль

Наблюдают за картиной периферической крови и функциональными печеночными пробами: в первые 3 месяца лечения — через каждые 2 недели, во вторые 3 месяца — ежемесячно, в последующем — через каждые 3 месяца.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременный прием сульфасалазина и *метотрексата* может повысить риск развития угнетения функции костного мозга.

Сульфасалазин потенцирует действие *производных сульфонилмочевины* (возможно развитие гипогликемии).

Возможно снижение биодоступности *дигоксина* (может потребоваться отмена сульфасалазина).

Сульфасалазин снижает всасывание фолатов и может привести к дефициту *фолиевой кислоты*. Во время лечения сульфасалазином необходим дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При НЯК и болезни Крона взрослым в 1-й день лечения назначают по 500 мг 4 раза в день, во 2-й — по 1 г 4 раза в день, далее по 1,5–2 г 4 раза в день. Детям старше 2 лет назначают 40–60 мг/кг/сут, в возрасте 5–7 лет — по 250–500 мг 3–6 раз в сутки, старше 7 лет — по 500 мг 3–6 раз в сутки.

После достижения ремиссии дозу снижают.

Поддерживающая доза у взрослых и подростков старше 16 лет составляет по 500 мг 3–4 раза в день, у детей старше 2 лет — 20–30 мг/кг/сут.

При ревматоидном артрите взрослым и подросткам старше 16 лет назначают 500 мг/сутки в течение 1-й недели, по 500 мг 2 раза в день — в течение 2-й недели и по 500 мг 3 раза в день в течение 3-й недели. Курс лечения — 6 месяцев и более. Клинический эффект наступает через 6–10 недель.

Детям старше 6 лет назначают в дозе 30–50 мг/кг/сут на 2–4 приема, лечение начинают с $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{4}$ дозы. Максимальная суточная доза — 2 г.

■ Месалазин (5-аминосалициловая кислота, месаламин)

Асакол (Asacol)

Lek Таблетки кишечнорастворимые 400 и 800 мг

Месакол (Mesacol)

Sun Таблетки кишечнорастворимые 400 мг

Пентаса (Pentasa)

Ferring Таблетки с замедленным высвобождением 500 мг
Суппозитории ректальные 1 г

Салофальк (Salofalk)

Dr.Falk Таблетки кишечнорастворимые 250 и 500 мг
Гранулы пакет 500 и 1000 мг
Суппозитории ректальные 250 и 500 мг
Суспензия для клизм 4 г/60 мл и 2 г/30 мл
Аэрозоль для ректального применения 1000 мг/доза: флакон 80 г (14 доз)

Самезил (Samesil)

KPKA Таблетки кишечнорастворимые 400 и 800 мг
Суппозитории ректальные 500 мг
4 % суспензия ректальная: флаконы 50 и 100 мл

В слизистой оболочке кишечника и в печени преобразуется в N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту. Снижает образование лейкотриенов и цитокинов, нейтрализует свободные радикалы (оказывает антиоксидантное действие), подавляет хемотаксис, дегрануляцию и фагоцитоз лейкоцитов. Не содержит сульфаниламидного компонента и оказывает меньше побочных эффектов, чем сульфасалазин, но уступает ему в эффективности.

При приеме внутрь таблеток с замедленным высвобождением в тонкой кишке высвобождается 15–30 % препарата, в толстой кишке — 60–75 %; в кровь всасывается 10 %.

Показания

Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона (лечение обострений и поддерживающая терапия).

При распространенной форме заболевания применяют таблетки, при поражении ректосигмоидного отдела — ректальные формы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени и почек, заболевания крови, геморрагический диатез.

Осторожно назначают при язвенной болезни и дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, кормление грудью следует прекратить.

Не назначают детям младше 2 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль.

Со стороны ЖКТ: диспептические явления, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, частые позывы к дефекации, обострение геморроя, сухость во рту, стоматит.

Со стороны выделительной системы: протеинурия, гематурия, интерстициальный нефрит, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, анурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипо- или гипертензия, боли за грудиной.

Другие: крапивница, экзема, астения.

Очень редко: нарушение со стороны системы крови (агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения), метгемоглобинемия, боль в суставах и мышцах, волчаночно-подобный синдром, алопеция, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипопротромбинемия), миокардит, панкреатит (даже при ректальном применении).

В случае развития выраженных гематологических нарушений и миокардита препарат следует немедленно отменить.

Контроль

Картина периферической крови, общий анализ мочи, мочевина и креатинин крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *антикоагулянтов* и противодиабетических средств — *производных сульфонилмочевины*.

Повышает риск развития побочных действий *метотрексата*.

Усиливает ульцерогенное действие *глюкокортикоидов*.

Ослабляет активность *пробенецида* и *рифампицина*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Препараты различных производителей не считаются взаимозаменяемыми, при этом дозы различных производителей могут различаться (см. таблицу 62–2).

Детям старше 2 лет назначают 30–50 мг/кг/сут на 3 приема в период обострений, 15–30 мг/кг/сут на 2 приема — в период ремиссии.

Ректально ▶

В период обострения взрослым применяют в виде суппозитория из расчета до 1,5 г в сутки на 3 приема (в тяжелых случаях дозу можно удвоить) или в виде суспензии по 60 мл (4 г препарата) 1 раз в сутки на ночь.

В период ремиссии применяют суппозитории по 250 мг 3 раза в день или 2 г в виде суспензии 1 раз в сутки на ночь.

Пентаса рекомендуют применять по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки.

Детям старше 2 лет назначают из расчета 40–60 мг/кг/сут (при обострении) или 20–30 мг/кг/сут (для поддерживающего лечения).

Аэрозоль Салофальк применяют у взрослых и детей старше 2 лет 1 раз в день на ночь 2 впрыскивания ректально.

Таблица 62–2. Дозировка препаратов месалазина внутрь при неспецифическом язвенном колите

| | Асакол, Месакол, Самезил | Пентаса | Салофальк |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|---|
| В период обострений | 2,4 г/сут | 4 г/сут | 1,5 г/сут (в тяжелых случаях — до 3–4 г/сут на период не более 8–12 недель) |
| В период ремиссии | 1,2–2,4 г/сут | 1,5 г/сут | 0,75–1,5 г/сут |

■ Олсалазин

Дипентум (Dipentum)

UCB Капсулы 250 мг
Таблетки 500 мг

Азосоединение двух молекул 5-аминосалициловой кислоты, которые высвобождаются в толстой кишке

под действием азоредуктаз бактерий. 1 г олсалазина трансформируется в 0,9 г активного вещества.

Показания

Поддерживающая терапия неспецифического язвенного колита (при недостаточной эффективности сульфасалазина). При поражении дистальных отделов кишечника может быть более эффективен, чем месалазин.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена (в опытах на животных показано неблагоприятное воздействие на плод; проникновение в грудное молоко неизвестно).

Побочные действия

Приблизительно 10 % пациентов прекращало лечение из-за развития побочных действий.

Со стороны ЖКТ: диарея (около 17 % случаев), кровянистые выделения из прямой кишки, ощущение дискомфорта в прямой кишке, диспептические явления, метеоризм, реактивный гепатит, панкреатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания: перикардит, АВ блокада I–II степени, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, периферические отеки, боли в грудной клетке, тахикардия, сердцебиение, бронхоспазм, учащение дыхания.

Со стороны нервной системы: парестезии, тремор, неустойчивое настроение, раздражительность, лихорадка, озноб.

Со стороны выделительной системы: учащение мочеиспускания, дизурия, протеинурия, гематурия, импотенция, меноррагия.

Со стороны системы крови: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, ретикулоцитоз.

Другие: узловатая эритема, фотосенсибилизация, алопеция, мышечные спазмы, сухость во рту, глаз, слезотечение, расстройство зрения.

Контроль

Общий анализ мочи, мочевины и креатинина крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие антикоагулянтов, противосудорожных и противодиабетических средств.

Повышает риск развития побочных действий цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных средств.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет в период обострения назначают в дозе 1 г/сут на несколько приемов (прием препарата во время еды уменьшает риск развития диареи). При необходимости через

1 неделю дозу можно увеличить до максимальной суточной 3 г.

Поддерживающая доза — по 500 мг 2 раза в день.

■ Балсалазид

Колазид (Colazide)

Shire

Капсулы 750 мг

Пролекарство (соединение 5-аминосалициловой кислоты и аланина).

Показания

Неспецифический язвенный колит (лечение обострений и поддерживающая терапия).

Противопоказания

Гиперчувствительность, почечная недостаточность. Не назначают детям.

Побочные действия

См. *Олсалазин*. Кроме того, описано развитие болей в животе, рвоты, холелитиаза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

В период обострений назначают по 2,25 г 3 раза в день до наступления ремиссии, но не более 12 недель.

Поддерживающая доза составляет по 1,5 мг 2 раза в день (максимально — 6 г/сутки).

Глюкокортикоиды

При обострении неспецифического язвенного колита легкой и средней степени тяжести (при поражении дистальных отделов кишечника) назначают глюкокортикоиды ректально:

- ✓ **гидрокортизон** по 100–125 мг 1–2 раза в день в течение 2–3 недель (затем можно продолжить применение клизм через день);
- ✓ **преднизолон** по 20 мг 1–2 раза в день в течение 2 недель (при хорошем эффекте продолжают лечение еще 2 недели).

При распространенном поражении кишечника назначают глюкокортикоиды системно, например, внутрь **преднизолон** в дозе 30–60 мг/сутки или **метилпреднизолон** 24–48 мг/сутки. При неэффективности терапии внутрь назначают **гидрокортизон** внутривенно по 200 мг 3 раза в день или **метилпреднизолон** по 20–40 мг через 12 ч в течение 5–6 суток, затем продолжают прием глюкокортикоидов внутрь.

При болезни Крона, кроме преднизолона, используют также **будесонид** (препарат замедленного высвобождения, оказывает меньше побочных действий, чем преднизолон). Будесонид в клизмах применяют при язвенном колите с поражением ректосигмоидного отдела.

Подробнее о глюкокортикоидах см. стр. 565.

■ Будесонид

Буденофальк (Budenofalk)

Dr.Falk Капсулы 3 мг
Клизма 2 мг/доза

Энтокорт (Entocort)

AstraZeneca Клизма 2 мг/100 мл
CR — капсулы ретард 3 мг

Синтетический кортикостероид, оказывает минимальное число системных эффектов, так как подвергается значительному первичному метаболизму в печени.

Показания

Неспецифический язвенный колит (внутри и в виде клизм), болезнь Крона (внутри).

Противопоказания

Гиперчувствительность, инфекции ЖКТ (бактериальные, амебные, грибковые, вирусные), выраженные нарушения функции печени. Осторожно применяют при артериальной гипертензии, сахарном диабете, остеопорозе, туберкулезе, язвенной болезни, глаукоме, катаракте.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный вред для плода. Не применяют в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: депрессия, эйфория, раздражительность, глаукома, катаракта.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тромбофилия, васкулит.

Со стороны ЖКТ: дискомфорт в животе, развитие язвы в двенадцатиперстной кишке, панкреатит.

Со стороны обмена веществ: синдром Кушинга, снижение функции и атрофия надпочечников.

Другие: мышечная слабость, остеопороз, асептический некроз костей, аллергические реакции, кожные симптомы (петехии, стрии, акне), ухудшение заживления ран, повышение риска развития инфекционных заболеваний.

Взаимодействие с другими препаратами:

Ингибиторы цитохрома P450 (*кетоназол, тролеандомицин, эритромицин, циклоспорин*) усиливают эффект.

Салуретики усиливают выведение калия; возможно усиление действия *сердечных гликозидов* за счет развития гипокалиемии.

Дозировка и применение

Внутри ▶

При неспецифическом язвенном колите назначают по 3 г 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 8 недель, в течение последних 1–2 недель суточную дозу снижают до 6 мг.

При болезни Крона легкой и средней степени (с вовлечением подвздошной кишки и восходящего отдела толстой кишки) принимают за 30 мин до еды по 3 мг 3 раза в день в течение 2–8 недель; в последние 2 недели дозу уменьшают.

Капсулы ретард назначают по 9 мг 1 раз в сутки утром в течение до 8 недель; в последние 2–4 недели дозу уменьшают.

Ректально ▶

При язвенном колите с поражением ректосигмоидного отдела назначают взрослым старше 18 лет по 1 клизме (2 мг) на ночь в течение 4 недель (Энтокорт) или 8 недель (Буденофальк).

Глава 63

Ректальные средства

Ректальные средства применяют при геморрое, анальных трещинах, анальном зуде, дерматите и экземе в области анального отверстия.

При *остром геморрое* обычно проводят консервативное лечение в зависимости от преобладающего синдрома: боль, тромбоз, воспаление. Медикаментозное лечение включает в себя общее и местное применение обезболивающих и противовоспалительных средств, **венотоников** (см. стр. 308), местное применение **антикоагулянтов** (см. стр. 332). Важный

Таблица 63–1. **Вещества, входящие в состав комбинированных препаратов для ректального применения при геморрое**

| Группа | Препарат | Преимущественное действие |
|---|---|--|
| Антикоагулянты | Гепарин | Препятствует образованию тромбов, оказывает противовоспалительное действие, способствует регенерации соединительной ткани |
| Глюкокортикоиды | Гидрокортизон Преднизолон Флуокортолон | Оказывают противовоспалительное действие. Существует риск развития системных побочных эффектов и вторичной инфекции в месте применения. Противопоказаны при специфических поражениях аногенитальной области: туберкулезе, сифилисе, гонорее, микозах, вирусных заболеваниях. Не применяют длительно (могут вызвать атрофию кожи вокруг ануса) |
| Нестероидные противовоспалительные средства | Буфексамак | Блокирует синтез простагландинов |
| Ангиопротекторы и венотоники | Трибенозид | Оказывает тонизирующее действие на стенки вен, уменьшает застойные явления в венозном звене микроциркуляции, снижает проницаемость сосудов, блокирует диapedез форменных элементов крови |
| Местные анестетики | Анестезин (бензокаин) Лидокаин Цинхокаин (дибукаин) | Уменьшают болевой синдром за счет местной анестезии. Способны оказывать резорбтивное действие. У детей могут вызвать нарушение акта дефекации |
| Препараты висмута | Висмута субгаллат | Обладает обволакивающим действием, оказывает вяжущее и противовоспалительное действие |
| Антибиотики | Фрамицетин | Аминогликозид, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий |
| Антисептики | Триклозан | |
| Склерозирующие средства | Полидоканол | Детергент, вызывает склерозирование и спадение стенок вены |
| Другие | Декспантенол | Стимулирует регенерацию эпителия |
| | Экстракт <i>Ginkgo biloba</i> | Повышает тонус сосудистой стенки, уменьшает проницаемость, обладает антитромботическими свойствами, улучшает энергетический обмен |
| | Тыквеол | Биологически активные вещества, получаемые из тыквы (каротиноиды, токоферолы, фосфолипиды, фосфатиды, стеарины, флавоноиды, витамины, насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты), улучшают функцию клеточных мембран и микроциркуляцию, оказывают противовоспалительное действие |
| | Экстракт коры гамамелиса | Обладает противовоспалительным действием, способствует регенерации |
| | Экстракт клеток и клеточных элементов кишечных палочек | Оказывает иммуномодулирующее, а также противовоспалительное действие, способствует регенерации поврежденных тканей |
| | Экстракт дрожжевых грибов <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Оказывает ранозаживляющее действие за счет активации процессов эпителизации и синтеза коллагена |
| Масло облепиховое | Стимулирует репаративные процессы | |
| Масло печени акулы | Содержит витамин А, оказывает противовоспалительное, гемостатическое и ранозаживляющее действие. Противопоказано при тромбоэмболических осложнениях, гранулоцитопении. Может вызвать местное раздражение | |

Таблица 63–2. Комбинированные препараты для ректального применения

| Торговое название, производитель | Форма выпуска | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|---|--|---|---|
| Ауробин (Aurobin) <i>Gedeon Richter</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Преднизолон, 2 мг Лидокаин, 20 мг Декспантенол, 20 мг Триклозан, 1 мг | Проктозан (Proctosan) <i>Stada</i> | Суппозитории: Буфексамак, 250 мг Висмута субгаллат, 100 мг Титана диоксид, 100 мг Лидокаин, 10 мг |
| Гепатромбин Г (Hepatrombin G) <i>Hemofarm</i> | Мазь в тубе 20 г: Гепарин, 65 МЕ, Преднизолон, 2,233 мг, Полидоканол, 30 мг Суппозитории ректальные: Гепарин, 120 МЕ, Преднизолон, 1,675 мг, Полидоканол, 30 мг | Проктоседил (Proctosedyl) <i>Aventis</i> | Мазь в тубе 20 г — в 1 г: Буфексамак, 50 мг Висмута субгаллат, 50 мг Титана диоксид, 50 мг Лидокаин, 5 мг Суппозитории ректальные и мазь в тубе 15 г (в 1 г): Гидрокортизон, 5 мг Цинхокаин, 5 мг |
| Гинкор прокто (Gincor procto) <i>Beaufour</i> | Суппозитории ректальные: Экстракт <i>Ginkgo biloba</i> , 20 мг Бутамбен (бутоформ), 40 мг | | Мазь в тубе 10 г — в 1 г: Гидрокортизон, 5 мг Цинхокаин, 5 мг Фрамицетин, 10 мг |
| Масло облепиховое (Oleum hippophaes) <i>Нижфарм</i> | Суппозитории ректальные 500 мг | Симетрид (Simetride) <i>Нижфарм</i> | М — капсулы ректальные: Цинхокаин, 5 мг Фрамицетин, 5 мг Суппозитории: Флуоцинолона ацетонид, 0,4 мг Висмута субгаллат, 40 мг Ментол, 4 мг Тримекаин, 25 мг |
| Нигепан (Nigeranum) <i>Нижфарм</i> | Суппозитории ректальные: Гепарин, 8,3 мг (1079 МЕ) Анестезин (бензокаин), 50 мг | Релиф (Relief) <i>Sagmel</i> | Суппозитории ректальные: 3 % масло печени акулы Ультра — суппозитории ректальные: Масло печени акулы 60 мг Гидрокортизона ацетат 10 мг Цинка сульфата моногидрат 10 мг |
| Парембал (Parembal) <i>Abbott</i> | Мазь в тубе 50 г — в 1 г: Висмута субгаллат, 100 мг Экстракт коры гамамелиса, 50 мг Суппозитории ректальные: Висмута субгаллат, 200 мг Экстракт коры гамамелиса, 100 мг | Тыквеол (Tucveolum) <i>Европа-Биофарм</i> | Суппозитории ректальные 0,5 г |
| Постеризан (Posterisan) <i>Dr.Kade</i> | Экстракт и клеточные компоненты нескольких млн кишечных палочек: Мазь в тубе 25 г: 330 млн/г Суппозитории ректальные: 660 млн Форте — мазь в тубе 25 г: 500 млн/г + гидрокортизон 2,5 мг Суппозитории ректальные: 1 млн + гидрокортизон 5 мг | Ультрапрокт (Ultraproct) <i>Schering</i> | Мазь в тубе 10 г — в 1 г: Флуокортолона пивалат, 920 мкг Флуокортолона капроат, 950 мкг Цинхокаин, 5 мг Суппозитории ректальные: Флуокортолона пивалат, 610 мкг Флуокортолона капроат, 630 мкг Цинхокаин, 1 мг |
| Препарейшн Эйч (Preparation H) <i>Whitehall</i> | Мазь в тубах 25 и 50 г — в 1 г: Экстракт дрожжевых клеток, 10 мг Масло печени акулы, 30 мг Суппозитории ректальные: Экстракт дрожжевых клеток, 23 мг Масло печени акулы, 69 мг | | |
| Прокто-гливенол (Procto-glyvenol) <i>Novartis</i> | Суппозитории ректальные: Трибенозид, 400 мг Лидокаин, 40 мг Крем в тубе 30 г — в 1 г: Трибенозид, 50 мг Лидокаин, 20 мг | | |

элемент лечения — нормализация стула (см. **Слабительные и ветрогонные средства**; стр. 447) и лечение синдрома раздраженного кишечника (см. стр. 443). Может быть показана коррекция постгеморрагической анемии.

Лечение *хронического геморроя* зависит от стадии патологического процесса. В 1-й стадии рекомендуют проводить консервативное лечение **венотониками**, возможно также применение малоинвазивных вмешательств и склеротерапии (она показана также во 2-й стадии заболевания). Начиная с 3-й стадии показано хирургическое лечение (малоинвазивное или традиционное).

■ Натрия альгинат

Альгинатол (Alginatolum)

Нижфарм Суппозитории ректальные детские 250 мг

Натальсид (Natalesidum)

Нижфарм Суппозитории ректальные 250 мг

Оказывает местное противовоспалительное и гемостатическое действие, стимулирует регенерацию.

Показания

Хронический кровотокающий геморрой, анальные трещины, проктосигмоидит, колит, воспаление и кровотечения после колоректальных вмешательств.

Дозировка и применение

Ректально ▶

Назначают по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 1–2 недель.

Комбинированные препараты для ректального применения

Вещества, входящие в состав комбинированных препаратов для ректального применения при геморрое, представлены в таблице 63–1. Комбинированные препараты для ректального применения см. таблицу 63–2 на стр. 473.

Кроме того, **ментол** и **камфору** применяют для антисептического, обезболивающего и противозудного эффекта, **алюминия гидроксид** — в качестве обволакивающего, **цинка оксид** и **титана диоксид** — вяжущего и антисептического средства.

Дозировка и применение

Мазь закладывают в прямую кишку, используя прилагаемый аппликатор.

Суппозитории применяют обычно 2 раза в день (утром и вечером), а также после акта дефекации. **Ультрапрокт** применяют 1 раз в день (в первые дни при наличии выраженной симптоматики — 2–3 раза).

Длительность лечения составляет 1–2 недели, **Парембал** — до 4 недель. **Постеризан** применяют еще в течение 2–3 недель после стихания симптомов, **Препарейшн Эйч** — еще не менее 5 дней, **Проктоседил** — не более 7 суток.

Глава 64

Ферменты поджелудочной железы

Ферментные препараты поджелудочной железы, получаемые от животных, применяют для заместительной терапии при недостаточности внешнесекреторной функции *pancreas*. Принимают во время еды не разжевывая. Оболочка капсул и дополнительный прием H_2 -блокаторов позволяют избежать разрушения препарата в желудке кислотой и пепсином.

Препараты содержат амилазу, трипсин (протеазу), липазу из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота. В щелочной среде двенадцатиперстной кишки трипсин расщепляет белки до пептидов, амилаза — крахмал до мальтозы, липаза — жиры на жирные кислоты и глицерин.

При лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы важно соблюдать диету с низким содержанием жиров (30–40 г/сутки). Если соблюдение диеты и прием ферментов не позволяет купировать стеаторею, могут быть эффективны пищевые добавки, содержащие среднецепочечные триглицериды. Продолжение стеатореи может быть обусловлено несоблюдением диеты, недостаточной дозой ферментов, приемом капсул не во время, а до или после еды, а также ошибкой в диагнозе (наличием болезни Крона, целиакии, тиреотоксикоза).

Показания

- Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (хронический панкреатит, состояние после резекции или удаления поджелудочной железы, опухолевая обструкция вирсунгова протока, состояние после хирургических вмешательств на верхних отделах ЖКТ).
- Диспептические расстройства, связанные с погрешностью в диете, при малоподвижном образе жизни, в период реабилитации после тяжелых заболеваний.
- Подготовка к инструментальным методам исследования ЖКТ.
- Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при муковисцидозе.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ранний период острого панкреатита, обострение хронического панкреатита.

Комбинированные препараты ферментов поджелудочной железы, содержащие желчь, с осторожностью применяют при заболеваниях печени и желчных путей (циррозе печени, печеночной недостаточности, механической желтухе).

Во время беременности и в период лактации назначают с осторожностью. Безопасность применения у детей младше 6 месяцев не установлена.

Побочные действия

При применении в средних терапевтических дозах побочные действия редки и наблюдаются менее, чем в 1 % случаев. Превышение дозы может вызвать рвоту, диарею, спазмы в кишечнике. Возможны также раздражение слизистой ротовой полости при разжевывании капсул в оболочке, гиперурикемия, аллергические реакции.

Применение высоких доз у детей может вызвать перианальное раздражение.

При лечении муковисцидоза возможно появление симптомов кишечной непроходимости. Пик развития этого осложнения приходится на возраст от 2 до 8 лет, оно встречается чаще у мальчиков, риск выше при одновременном применении слабительных.

Взаимодействие с другими препаратами

Ферменты поджелудочной железы уменьшают всасывание железа при длительном применении (дополнительно назначают *препараты железа*).

Антациды *карбонат кальция* и *магния гидроксида* могут препятствовать проявлению терапевтического действия ферментов.

Ферменты повышают всасывание некоторых лекарственных средств (*ПАСК, сульфаниламидов, антибиотиков*).

■ Панкреатин

Креон (Kreon)

Solvay

10 000 — капсулы 150 мг:

Липаза 10 000 ЕД

Амилаза 8000 ЕД

Протеаз 600 ЕД

25 000 — капсулы 300 мг:

Липаза 25 000 ЕД

Амилаза 18 000 ЕД

Протеаз 1000 ЕД

40 000 — капсулы:

Липаза 40 000 ЕД

Амилаза 25 000 ЕД

Протеаз 1600 ЕД

Мезим-форте (Mezym-forte)

Berlin Chemie

Таблетки:

Липаза 3500 ЕД

Амилаза 4200 ЕД

Протеаз 250 ЕД

10 000 — капсулы:

Липаза 10 000 ЕД

Амилаза 9000 ЕД

Протеаз 500 ЕД

Панзинорм форте-Н (Panzinorm forte-N)

KPKA

Таблетки:

Липаза 20 000 ЕД

Амилаза 12 000 ЕД

Протеаз 900 ЕД

Панзим форте (Panzim forte)

Ферейн

Таблетки:

Липаза 3500 ЕД

Амилаза 4200 ЕД

Протеаз 250 ЕД



Панцитрат (Panzytrat)

Abbott 10 000 — капсулы:
Липаза 10 000 ЕД
Амилаза 9000 ЕД
Протеаз 500 ЕД
25 000 — капсулы:
Липаза 25 000 ЕД
Амилаза 12 000 ЕД
Протеаз 800 ЕД

Панкреатин (Pancreatin)

Акрихин Таблетки 250 мг:
Липаза 4300 ЕД
Амилаза 3500 ЕД
Протеаз 200 ЕД

Пензитал (Penzital)

Shreya Таблетки 212,5 мг:
Липаза 6000 ЕД
Амилаза 4500 ЕД
Протеаз 300 ЕД

Эрмиталь (Ermytal)

Grunenthal 10 000 — капсулы:
Липаза 10 000 ЕД
Амилаза 9000 ЕД
Протеаз 500 ЕД
25 000 — капсулы:
Липаза 25 000 ЕД
Амилаза 22 500 ЕД
Протеаз 1250 ЕД
36 000 — капсулы:
Липаза 36 000 ЕД
Амилаза 18 000 ЕД
Протеаз 1200 ЕД

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Обычная доза составляет по 0,25–0,5 г 3–6 раз в день, продолжительность лечения — от нескольких дней (при расстройстве пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев и даже лет (при заместительной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы).

В пересчете на липазу суточная доза для взрослого составляет 150 000 ЕД, для детей младше 1,5 лет — 50 000 ЕД/сутки, старше 1,5 лет — 100 000 ЕД/сутки. При полной недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы доза для взрослого равна суточной потребности в липазе — 400 000 ЕД.

Максимальная суточная доза составляет 20 000 ЕД/кг (в пересчете на липазу).

При муковисцидозе не следует превышать суточную дозу 10 000 ЕД/кг из-за повышенного риска развития фиброзной колонопатии и стриктур илеоцекального угла и восходящего отдела толстой кишки.

■ Панкрелипаза**Солизим (Solizytmum)**

Витамины Таблетки:
Липаза 20 000 ЛЕ

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Принимают во время или сразу после еды по 2

таблетки 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 120 000 ЛЕ.

■ Комбинированные препараты ферментов поджелудочной железы**Дигестал (Digestal)**

ICN Таблетки:
Панкреатин, 200 мг:
Липаза 6000 ЕД
Амилаза, 5000 ЕД
Протеаз, 300 ЕД
Гемицеллюлаза, 50 мг
Экстракт бычьей желчи, 25 мг
Форте — таблетки:
Панкреатин:
Липаза 12 000 ЕД
Амилаза, 9000 ЕД
Протеаз, 600 ЕД
Гемицеллюлаза, 50 мг
Экстракт бычьей желчи, 25 мг

Панкреофлат (Pancreoflat)

Solvay Таблетки:
Панкреатин 170 мг:
Липаза 6500 ЕД
Амилаза, 5500 ЕД
Протеаз, 400 ЕД
Диметикон, 80 мг

Ферестал (Ferestal)

Ферейн Таблетки:
Панкреатин, 200 мг
Гемицеллюлаза, 25 мг
Экстракт бычьей желчи, 50 мг

Фестал (Festal)

Aventis Драже:
Панкреатин, 192 мг
Липаза 6000 ЕД
Амилаза 4500 ЕД
Протеаз 300 ЕД
Гемицеллюлаза, 50 мг
Экстракт бычьей желчи, 25 мг

Энзистал (Enzystal)

Torrent Таблетки:
Панкреатин, 192 мг
Гемицеллюлаза, 50 мг
Экстракт бычьей желчи, 25 мг

Наряду с панкреатином, в комбинированные препараты ферментов поджелудочной железы входят гемицеллюлаза (способствует расщеплению целлюлозы), экстракт бычьей желчи для стимуляции жирорасщепляющего действия липазы, эмульгации жиров и абсорбции жирных кислот, а также пепсин для расщепления белка на протеозы и пептоны. Диметикон снижает газообразование в кишечнике (см. стр. 444).

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Обычная доза составляет по 1–2 драже или таблетки с каждым приемом пищи.

При подготовке к инструментальным методам исследования ЖКТ (УЗИ, рентгенологическому) назначают по 2 драже или таблетки 2–3 раза в день за 2–3 дня до исследования.

Глава 65

Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчных путей

Среди заболеваний печени ведущее место занимают **вирусные гепатиты**. Принципы их лечения см. стр. 727.

В случае **аутоиммунного поражения** печени и желчевыводящих путей (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит) препаратом выбора считают **урсодеоксихолевую кислоту**; при недостаточном эффекте дополнительно назначают глюкокортикоиды (**преднизолон** внутрь в дозе до 120 мг/сутки) в течение 3–6 месяцев, затем переходят на поддерживающее лечение урсодеоксихолевой кислотой и преднизолоном (в дозе 10–15 мг/сутки) в течение неопределенно длительного времени. При наличии противопоказаний к назначению глюкокортикоидов или недостаточной их эффективности используют **азатиоприн** (в дозе 50–100 мг/сутки); см. стр. 801.

При других заболеваниях печени наибольшее значение медикаментозные средства имеют для лечения **портальной гипертензии** и **печеночной недостаточности**. Для повышения устойчивости печени к повреждающим воздействиям применяют **гепатопротекторы**.

Отдельно рассмотрены **средства, способствующие растворению желчных камней**, и **желчегонные средства** (стр. 483).

Средства, применяемые при портальной гипертензии

При портальной гипертензии основные усилия направлены на профилактику и лечение кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и борьбу с проявлениями асцита.

Для **профилактики и лечения кровотечений** применяют склерозирующую терапию; при портально-гипертензивной гастропатии препаратом выбора считают **пропранолол** внутрь по 20–40 мг 3 раза в день; применяют также **надолол** и **атенолол** (см. стр. 267, 269). При плохой переносимости β-блокаторов для снижения давления в портальной системе назначают нитраты (**изосорбида мононитрат** внутрь по 30–60 мг/сутки; см. стр. 236).

Для лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода широко применяют аналог вазопрессина **терлипрессин**, а также **соматостатин** и его аналог **октреотид** (см. стр. 575).

При **асците** ограничивают прием пациентом жидкости и соли и назначают **диуретики** (см. стр. 208).

Аналоги вазопрессина

Гипофизарный нейропептид вазопрессин (антидиуретический гормон) и его синтетический аналог терлипрессин повышают тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки, суживают артериолы, вены и венулы висцеральных органов и, таким образом, понижают давление в портальной системе. Кроме того, вазопрессин и терлипрессин повышают перистальтику кишечника и тонус матки.

В настоящее время **вазопрессин** практически не применяют (ранее его вводили внутривенно со скоростью 0,2–0,4 ЕД/мин, при отсутствии эффекта применяли более высокие дозы — до 1–3 ЕД/мин).

■ Терлипрессин

Реместип (Remestyp)

Ferring

Р-р для инъекций 0,1 мг/мл:
ампула 2, 5 и 10 мл

Как и вазопрессин, снижает давление в портальной системе. Не оказывает антидиуретического действия.

Показания

Кровотечение из ЖКТ (в т. ч. из варикозно расширенных вен пищевода), мочеполовой системы (в т. ч. во время родов и аборта), интраоперационное кровотечение.

Противопоказания

Ранние сроки беременности, токсикоз беременных, эпилепсия.

Осторожно назначают при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной аритмии, бронхиальной астме и у пациентов пожилого возраста.

Побочные действия

Головная боль, бледность, затруднение дыхания, повышение АД, урежение пульса, нарушение коронарного кровотока, сердечная недостаточность, усиление перистальтики (боль в животе, отрыжка, тошнота, рвота), сокращение матки (боли внизу живота).

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие (на сосуды и матку) **окситоцина** и **метилэргометрина** и гипертензивный эффект **адреномиметиков**.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При кровотечении из верхних отделов ЖКТ (в т. ч. из варикозно расширенных вен пищевода) вводят струйно или капельно по 1 мг через каждые 4–6 ч в

течение 3–5 суток. После остановки кровотечения продолжают введение препарата еще в течение 24–48 ч.

При кровотечении из мочеполовой системы и половых путей вводят по 0,2–1 мг через каждые 4–6 ч. Возможно пара- и эндоцервикальное введение в дозе 0,4 мг в разведении 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Действие наступает через 5–10 мин. При необходимости, введение повторяют.

Средства, применяемые при печеночной энцефалопатии

Установлено, что важную роль в развитии энцефалопатии при печеночной недостаточности играет задержка в организме аммиака и других продуктов белкового метаболизма и повышение концентрации в крови ароматических аминокислот и снижение содержания аминокислот с разветвленной цепью.

При печеночной энцефалопатии целью лечения считают:

- ✓ снижение всасывания из ЖКТ аммиака и других продуктов белкового метаболизма пищи и крови после перенесенного желудочно-кишечного кровотечения;
- ✓ контроль других провоцирующих факторов усугубления течения энцефалопатии (воздержание от диуретиков, лечение интеркуррентной инфекции, желудочно-кишечного кровотечения, гиповолемии).

Для решения первой задачи назначают **лактозу** (см. стр. 451); при ее непереносимости выполняют клизмы с **магния сульфатом** (см. стр. 451).

Гипоаммониемическим действием обладают препараты, содержащие **орнитин**.

Для коррекции аминокислотного дисбаланса и проведения парентерального питания применяют специальные аминокислотные смеси, в которых фракция ароматических аминокислот снижена, а разветвленных — повышена (см. стр. 197).

■ Орнитин

Гепта-Мерц (Hepa-Merz)

Merz Гранулы для приема внутрь в виде р-ра пакет 3 г
Концентрат для инфузии 5 г/ампула 10 мл

Орницетил (Ornicetil)

Alkaloid Порошок для инфузии: флакон 2 и 5 г

Орнитин участвует в орнитиневом цикле мочевинообразования (из аммиака), улучшает дезинтоксикационную функцию печени, снижает уровень аммиака в крови, способствует нормализации кислотно-основного равновесия, способствует выработке инсулина и соматотропного гормона.

Показания

Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции почек.

Побочные действия

Тошнота, рвота.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 3 г 2–3 раза в день.

Внутривенно ▶

Вводят до 20 г/сутки на 2–4 приема, при расстройстве сознания — до 40 г/сутки. Максимальная скорость инфузии составляет 5 г/ч. Курс лечения — 10–20 дней, при необходимости повторяют его через 2 месяца.

Гепасол А (Hepasol A)

Hemofarm Р-р для инфузии: флакон 500 мл

Содержит L-аргинин, L-яблочную кислоту, сорбитол (50 г в 1 л раствора), электролиты, аспарагинат и некоторые витамины. Снижает уровень аммиака в крови у больных печеночной недостаточностью и нормализует биосинтетические процессы в печени.

Показания

Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, состояние после портокавального шунтирования, повышение концентрации аммиака в крови при обширных ожогах.

Противопоказания

Гиперчувствительность, алкалоз, выраженная почечная недостаточность, анурия, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, отравление метанолом.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно со скоростью 40 капель в минуту по 500 мл через каждые 12 ч до купирования мозговой симптоматики. Максимальная доза сорбитола составляет 1,5 г/кг/сутки.

Гепатил (Hepatil)

Pliva Р-р для инфузии 500 мг/ампула 5 мл

L-орнитина L-аспарагинат, снижает уровень аммиака в крови у больных печеночной недостаточностью.

Показания

Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия (в т. ч. прекома и кома).

Противопоказания

Выраженное нарушение функции почек, нарушение обмена аминокислот, обусловленное ферментативной недостаточностью.

Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода).

Побочные действия

Редко — диспепсия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят взрослым и детям старше 7 лет в дозе 500–1000 мг 2 раза в день. Курс лечения — до 3–4 недель. В тяжелых случаях дозу повышают до 10 г в сутки.

Детям в возрасте до 7 лет используют 1/2 взрослой дозы.

Гепатопротекторы

К гепатопротекторам относят препараты, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям (в т. ч. алкогольной интоксикации) и усиливающие ее детоксицирующие свойства. Неспецифическими гепатопротективными свойствами обладают витамины, а также **антиоксиданты** и **антигипоксанты** (см. стр. 623), включая тиотриазолин (стр. 241).

■ Урсодеоксихолевая кислота (урсодезоксихолевая кислота)

Урсосан (Ursosan)

Pro. Med Капсулы 250 мг

Урсофальк (Ursofalk)

Dr. Falk Капсулы 250 мг

Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающих факторов. При холестазах активирует кальций-зависимую α -протеиназу и стимулирует экзоцитоз, снижает концентрацию желчных кислот (холевой, литохолевой, деоксихолевой). Конкурендно уменьшает всасывание в кишечнике липофильных желчных кислот, стимулирует пассаж желчи и выведение желчных кислот через кишечник. Взаимодействует с хенодеоксихолевой кислотой, образуя смешанные нетоксичные мицеллы.

Тормозит синтез холестерина в печени, препятствует всасыванию холестерина в кишечнике, образованию холестериновых желчных камней и растворяет уже существующие холестериновые желчные камни (в течение от 6 месяцев до 2 лет). Если эффект не достигнут в течение 12 месяцев, препарат отменяют. По некоторым данным, вероятность рецидива после успешного лечения составляет 10 % на каждый последующий год, затем она стабилизируется и составляет через 10 лет 50 %, поэтому рекомендуют проводить поддерживающую терапию.

Кроме того, урсодеоксихолевая кислота обладает иммуномодулирующим действием.

Показания

- Первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, хронический активный гепатит, атрезия внепеченочных желчных путей, холестаза, алкогольный гепатит, острый гепатит.
- Дискинезия желчных путей, желчный рефлюкс-гастрит и эзофагит.
- Профилактика повреждения печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.
- Растворение холестериновых (рентггенегативных) камней в желчном пузыре (при невозможности их оперативного удаления).

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, а также кишечника, полная обструкция желчных протоков, декомпенсация цирроза печени, выраженное нарушение функции почек, поджелудочной железы.

Не назначают во время беременности. Безопасность применения в период лактации не установлена.

Побочные действия

Диарея или запор, тошнота, боль в эпигастрии, повышение активности трансаминаз в крови, аллергические реакции (кожный зуд).

Контроль

Активность трансаминаз, особенно в первые 3 месяца лечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Холестирамин, колестипол, фибраты, пробукол и гидроксид алюминия снижают эффективность урсодеоксихолевой кислоты.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают при заболеваниях печени и желчного пузыря в суточной дозе 10–15 мг/кг (можно на 1 прием на ночь). Курс лечения составляет от нескольких месяцев до 2 лет.

При желчном рефлюкс-гастрите и эзофагите назначают 250 мг 1 раз в день на ночь в течение 10–14 суток.

■ Адеметионин

Гептор (Hepitor)

Верофарм Таблетки 400 мг

Гептрал (Heptral)

Abbott Таблетки 400 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 400 мг

Производное метионина — предшественник тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона и

других), участвует в метаболических процессах в качестве донора метильных групп.

Кроме того, обладает антидепрессивным действием, улучшает метаболизм хрящевой ткани; может подавлять активность лейкотриенов, но не оказывает действия на синтез простагландинов.

Показания

Внутрипеченочный холестаз (предцирроз, цирроз), депрессивный синдром, алкогольная абстиненция.

Противопоказания

Гиперчувствительность, I и II триместры беременности, период лактации.

Детям назначают по строгим показаниям.

Побочные действия

Ощущение дискомфорта в эпигастрии.

Дозировка и применение

Вводят парентерально (внутримышечно или внутривенно) по 5–10 мл (400–800 мг) 1 раз в день в течение 2–3 недель, затем переходят на прием препарата внутрь по 800–1600 мг/сутки.

■ Эссенциальные фосфолипиды

Бренциале форте (Brentiale forte)

Ферейн Капсулы 300 мг

Эссенциале (Essentiale)

Aventis Н — р-р для инъекций 250 мг/ампула 5 мл
Форте Н — капсулы 300 мг

Эссенцикапс

МИК Капсулы 300 мг

Эссливер форте (Essliver forte)

Нижфарм Капсулы 300 мг (+ витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, токоферол, никотинамид)

Активные вещества являются основными элементами в структуре клеточных органелл печени. Оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени, тормозят развитие соединительной ткани в печени.

Показания

Хронический гепатит, жировой гепатоз, лекарственные и алкогольные поражения печени, цирроз печени, другие нарушения функции печени.

Назначают также при радиационном синдроме, токсикозе беременных, отравлениях и псориазе.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Назначают беременным. Безопасность применения в период лактации не установлена.

Побочные действия

Очень редко — неприятные ощущения в эпигастрии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 600 мг 3 раза в день во время еды.

Курс лечения — 3 мес.

Внутривенно ▶

Разводят кровью пациента в соотношении 1:1 и вводят по 500–1000 мг 1 раз в день.

■ Силибинин

Карсил (Carsil)

Sopharma Драже 35 мг

Легалон (Legalon)

Madaus Драже 70 мг
35 — драже 35 мг

Лепротек (Leprotek)

Zdravlje Драже 35 мг

Силиверин

Alofarm Таблетки 70 мг

Силимарин (Silymarin)

SEDICO Гранулы быстрорастворимые для приема внутрь в виде р-ра пакет 140 мг

Экстракт плодов расторопши пятнистой, оказывает антиоксидантное действие, препятствует разрушению клеточных структур. В поврежденных гепатоцитах стимулирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов (за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А), предотвращает потерю клеточных компонентов (трансаминаз), ускоряет регенерацию печени. Кроме того, тормозит проникновение в клетки печени некоторых экзотоксинов (яда грибов бледной поганки).

Не кумулирует.

Показания

- Хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии).
- Токсическое повреждение печени (в т. ч. алкоголизм, лекарственный гепатит, отравление галогенизированными углеводородами, соединениями тяжелых металлов, ядом грибов бледной поганки).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при наличии гормональных нарушений (эндометриоз, миома матки, рак матки, яичников или молочной железы, рак предстательной железы) вследствие эстрогеноподобного действия силибинина.

Не применяют у детей в возрасте до 5 лет, а также во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Диарея, тошнота, диспепсия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При тяжелых повреждениях печени назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 140 мг 3 раза в день, затем 2 раза в день. В менее тяжелых ситуациях и в качестве поддерживающей терапии доза составляет по 70 мг 3 раза в день.

Детям в возрасте 5–12 лет назначают 5 мг/кг/сут на 2–3 приема.

Другие гепатопротекторы

Гепатофальк (Hepatofalk)

Dr.Falk Капсулы

Комбинированный растительный препарат, содержит экстракты расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), чистотела большого (*Chelidonium majus*) и турмерика яванского (*Curcuma xanthorrhiza*). Флавоноид **силибилин** обладает гепатопротективным, **хелидонин** — анальгезирующим, спазмолитическим (папавериноподобным) и желчегонным, **куркумин** — желчегонным, противовоспалительным, а также антибактериальным действием.

Показания

- Острый и хронический гепатит, жировой гепатоз, цирроз печени.
- Хронический холецистит, холангит, диспепсия после операции на желчевыводящих путях, дискинезия желчных путей.

Противопоказания

Механическая желтуха, эмпиема желчного пузыря.

Применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

При длительном использовании возможно появление чувства дискомфорта в эпигастрии, диареи.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При тяжелом течении заболевания назначают по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 недель, при легкой форме и в качестве поддерживающей терапии доза составляет по 1 капсуле 3 раза в день. Продолжительность лечения — 1–3 месяца, при необходимости курс лечения можно повторить через 1–3 месяца.

Лаеннек (Laennec)

Japan Bioproducts Р-р для инъекций: ампула 2 мл

Гидролизат плаценты человека. Стимулирует регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, снижает отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышает активность тканевого дыхания, активизиру-

ет обмен веществ в печени, снижает интенсивность развития соединительной ткани в печени.

Показания

Хронические заболевания печени: жировой гепатоз (алкогольный, метаболической и смешанной этиологии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, возраст до 18 лет.

Побочные действия

Аллергические реакции, болезненность и онемение в месте введения, гинекомастия.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят по 2 мл до 2–3 раз в сутки. Внутривенно вводят 4 мл в разведении в 500 мл 5 % раствора глюкозы в течение 1,5–2 ч. Инъекции проводятся ежедневно, курс лечения — 2–3 недели.

Лив 52 (Liv 52)

Himalaya Таблетки и р-р внутрь: флакон 60 и 120 мл

Комбинированный растительный препарат с гепатопротективным, антиоксидантным, противовоспалительным и желчегонным действием.

В состав входят порошок каперсов колючих, цикория обыкновенного, паслена черного, сенны западной, терминалии аржуны, тысячелистника обыкновенного, тамарикса гальского; в состав таблетки входят также оксид железа 33 мг (для стимуляции гемопоэза).

Показания

- Инфекционный и токсический гепатит, хронический активный гепатит, начальная стадия цирроза печени, жировой гепатоз.
- Профилактика поражений печени, вызываемых лекарственными средствами, химическими агентами, алкоголем.
- Анорексия, снижение аппетита и потеря веса у детей.
- Период реконвалесценции после тяжелых заболеваний, перенесенных операций, лучевой и химиотерапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 2–3 таблетки или 1–2 чайные ложки 3 раза в день, для профилактики поражения печени — по 2 таблетки 2 раза в день.

Детям назначают по 1–2 таблетки или 10–20 капель 2–3 раза в день, новорожденным — по 5–10 капель 2–3 раза в день.

Сирепар (Sirepar)

Gedeon Richter Р-р для инъекций: флакон 10 мл

Экстракт печени животных, содержит цианокобаламин, обладает липотропным действием, способствует регенерации ткани печени.

Показания

Хронический гепатит, цирроз печени, жировой гепатоз, токсические и лекарственные поражения печени.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый гепатит.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 1 года.

Побочные действия

Чувство жара, покраснение лица, боли в животе, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 2–3 мл 1 раз в день, на курс 150–200 мл.

Детям 1–14 лет назначают по 1–3 мл ежедневно в течение 2–6 недель.

Бетаина цитрат (Betaine citrate)

UPSA Таблетка «шипучая» 2 г

Активирует метаболическое метилирование и жировой обмен в печени, стимулирует образование и выделение желчи, снижает уровень триглицеридов в крови.

Показания

- Гепатит, жировой гепатоз, дискинезия желчных путей.
- Гипертриглицеридемия (в составе комплексной терапии).
- Диспепсия, гиперацидные состояния.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Не отмечено.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 таблетке 1–3 раза в день.

Гепатосан (Gepatosan)

Медминипром Таблетки 0,2 г

Природный препарат на основе высушенных клеток печени животных, усиливает детоксицирующую и белоксинтетическую функцию печени.

Показания

Заболевания печени (цирроз, хронические гепатопатии, острая и хроническая печеночная недостаточность).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При острой печеночной недостаточности назначают по 400 мг 2 раза в день в течение 10 суток, при хронической печеночной недостаточности — 20 суток.

При циррозе печени в стадии декомпенсации назначают по 400 мг 3 раза в день в течение 10 суток, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 14 суток. С целью уменьшения интоксикации у больных циррозом принимают постоянно по 200–400 мг 1 раз в день.

Хофитол (Chophytol)

Rosa Phytopharma

Таблетки 200 мг
Раствор для приема внутрь
200 мг/мл флак. 120 мл
Р-р для инъекций 20 мг/мл
амп. 5 мл

Экстракт свежих листьев артишока полевого, обладает желчегонным и гепатопротективным действием, усиливает диурез и выведение мочевины, содержит витамины С, группы В и каротин.

Показания

Гипокинезия желчных путей, хронический некалькулезный холецистит, хронический гепатит и цирроз печени, хронический нефрит, ХПН.

Противопоказания

Желчекаменная болезнь, механическая желтуха, острые заболевания почек, печени и желчевыводящих путей, гиперчувствительность.

Осторожно назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Диарея, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 2–3 таблетки или по 2,5–3 мл раствора 3 раза в день перед едой, курс лечения — 2–3 недели.

Детям назначают по 1–2 таблетки перед едой.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно или внутримышечно по 5 мл 1–2 раза в сутки в течение 8–15 дней, затем переходят на прием препарата внутрь.

Средства для растворения желчных камней

В качестве средств для растворения желчных камней применяют **урсодеоксихолевую кислоту** (см. стр. 479) и **хенодеоксихолевую кислоту**.

■ Хенодеоксихолевая кислота

Хенофальк (Chenofalk)

Dr.Falk Капсулы 250 мг

Первичная желчная кислота, тормозит синтез холестерина в печени, изменяет соотношение желчных кислот и холестерина, увеличивает количество желчи, способствует растворению холестериновых (рентгеннегативных) желчных камней.

Показания

Холестериновые камни в желчном пузыре размером не более 15–20 мм при сохраненной функции желчного пузыря и полной проходимости желчных путей и пузырного протока (при невозможности оперативного удаления).

Противопоказания

Острое воспаление желчного пузыря и желчных протоков, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, выраженное нарушение функции почек.

Не назначают во время беременности, женщинам детородного возраста следует применять надежную контрацепцию.

Побочные действия

Редко — диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз.

Взаимодействие с другими препаратами

Прием *холестирамина* и *антацидов*, содержащих алюминий, снижают эффективность.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Суточная доза составляет 15 мг/кг на 1 прием на ночь, курс лечения — от 3 месяцев до 2–3 лет. Если через 2 года размеры камней не уменьшились, лечение прекращают.

После успешного растворения камней продолжают принимать препарат еще в течение 3 месяцев.

Желчегонные средства

■ Гимекромон

Одестон (Odeston)

Polfa Таблетки 200 мг

Возбуждает рецепторные поля слизистой оболочки кишечника, усиливает желчепродукцию, повышает объем желчи, снижает содержание холатов и камнеобразование. Кроме того, оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей и сфинктер Одди.

Не влияет на секреторную активность желез пищеварительного тракта, не повышает давления в желчных путях, не стимулирует перистальтику желчного пузыря.

Показания

Дискинезия желчных путей, холецистит, холангит, желчекаменная болезнь, состояние после вмешательства на желчном пузыре и протоках, холестаза.

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилия, геморрагический диатез.

Не применяют при механической желтухе, выраженной гепатоцеллюлярной недостаточности, болезни Крона.

Побочные действия

Диарея (в этом случае дозу снижают), метеоризм, боли в животе, головная боль, обострение симптомов основного заболевания, аллергические реакции, снижение свертывания крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие *антикоагулянтов*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 200–400 мг 3 раза в день в течение 10–14 суток.

Комбинированные желчегонные средства

Показания

Хронический гепатит, хронический холецистит, дискинезия желчных путей, хронический панкреатит, функциональные заболевания ЖКТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые заболевания панкреатобилиарной зоны, острый гепатит, острая и подострая дистрофия печени, механическая желтуха, обострение язвенной болезни.

Побочное действие

Тошнота, изжога, диарея, повышение активности в крови трансаминаз, аллергические реакции.

Аллохол (Allocholum)

| | |
|---------------------------------|-----------------------------|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки: |
| | Желчь сухая, 80 мг |
| | Экстракт чеснока, 40 мг |
| | Экстракт крапивы, 5 мг |
| | Уголь активированный, 25 мг |

Оказывает желчегонное действие, снижает явления гниения и брожения в кишечнике. Препарат можно использовать в качестве заместительной терапии при недостатке желчных кислот.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Принимают после еды по 1–2 таблетки 3–4 раза в день в течение 3–4 недель. При развитии обострения принимают по 1–2 таблетки 2–3 раза в день в течение 1–2 месяцев.

Холагол (Cholagol)

| | |
|-------------|---------------------------------|
| <i>Ivax</i> | Р-р спиртовой внутрь: флакон |
| | 10 мл — в 1 мл (35 капель): |
| | Пигменты корня куркумы, 2,25 мг |
| | Эмодин крушины, 0,9 мг |
| | Магния салицилат, 18 мг |
| | Смесь эфирных масел, 553,5 мг |

Оказывает желчегонное, спазмолитическое и слабительное действие.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Принимают за 30 мин до еды по 5–10 капель на куске сахара 3 раза в день. В случае развития изжоги можно принимать во время или после еды.

При начинающейся желчной колике принимают однократно 20 капель.

Холензим (Cholenzim)

| | |
|------------------------|---|
| <i>Белмедпрепараты</i> | Таблетки: |
| | Желчь сухая, 100 мг |
| | Измельченная высушенная поджелудочная железа, 100 мг |
| | Высушенные слизистые оболочки тонкого кишечника, 100 мг |

Комбинированный препарат животного происхождения, нормализует процесс пищеварения, оказывает желчегонное действие.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают после еды по 1 таблетке 1–3 раза в день.

Урологические средства

| | |
|--|-----|
| 66. Средства для коррекции функции мочевого пузыря _____ | 484 |
| 67. Средства для лечения заболеваний простаты _____ | 489 |
| 68. Средства для лечения нарушений эрекции _____ | 494 |
| 69. Уросептики _____ | 499 |

Глава 66

Средства для коррекции функции мочевого пузыря

Для лечения **острой задержки мочи** применяют катетеризацию мочевого пузыря.

При **хронической задержке мочи** катетеризацию рекомендуют производить только при нарушении функции почек. После установления причины заболевания может потребоваться применение средств для повышения тонуса детрузора мочевого пузыря (**холинергических стимуляторов**). Средства для лечения аденомы простаты см. стр. 489.

В качестве средств, облегчающих симптомы **гиперактивности мочевого пузыря**, включающих императивные позывы к мочеиспусканию (вплоть до недержания мочи), учащенное мочеиспускание (не менее 8 раз в сутки) и никтурию (не менее 2 мочеиспусканий за ночь), применяют **холинолитические спазмолитики**. Если развитие дизурических симптомов обусловлено применением каких-либо лекарственных средств (диуретиков, транквилизаторов, снотворных), может быть достаточна их отмена. У пожилых пациентов, у которых нарушение познавательных способностей обусловлено нарушением холинергической иннервации, холинолитики могут ухудшить нарушения психики; в этом случае используют другие средства. У женщин в постменопаузе недержание мочи может быть связано с явлениями атрофии уретры; в этом случае эффективна **заместительная гормональная терапия** с использованием низких доз эстрогенов (см. стр. 539) или применение **эстрогенов** местно (см. *Эстриол* на стр. 542). У мужчин с симптомами дизурии на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы применяют **α -адреноблокаторы** (см. стр. 489).

Для лечения ночной полиурии у пациентов до 65 лет и ночного энуреза у детей старше 5 лет применяют **десмопрессин** (см. стр. 573). При сочетании синдрома гиперактивности мочевого пузыря и болезни Паркинсона назначают **перголид** (см. стр. 120), при повышенной спастичности и гиперактивности мочевого пузыря вследствие спинальной травмы — **баклофен** (стр. 143). У пациентов с тяжелой рефрактерной к лечению симптоматикой на почве повреждения спинного мозга описано введение **ботулотоксина А** (стр. 145) непосредственно в *m. detrusor*. Недержание мочи, вызванное стрессом, как правило, не требует медикаментозного лечения. У детей, страдающих ночным недержанием, могут быть эффективны **трициклические антидепрессанты** (см. стр. 59), однако побочные действия ограничивают их применение.

Холинергические стимуляторы функции мочевого пузыря

Холинергические стимуляторы функции мочевого пузыря применяют при необструктивной задержке мочи и недостаточном опорожнении мочевого пузыря, включая острую послеоперационную и послеродовую задержку мочи, хронический гипотоничный миогенный и нейрогенный мочевой пузырь. Парентеральное введение используют в острой ситуации, прием внутрь — при хроническом течении до достижения произвольного и спонтанного опорожнения.

В качестве холинергических стимуляторов функции мочевого пузыря используют антихолинэстеразные средства. Механизм их действия обусловлен ингибированием холинэстеразы, что приводит к накоплению ацетилхолина, выделяющегося из холинергических нервных окончаний, и усилению его эффектов. Применяемые в настоящее время четвертичные амины (**неостигмин**, **пиридостигмин**, **дистигмин**) плохо проникают через ГЭБ, поэтому оказывают преимущественно периферическое действие. **Галантамин** проникает в ЦНС и оказывает также центральное действие (см. стр. 127).

Показания

- Атония мочевого пузыря и мочеточников, нейрогенное расстройство мочеиспускания.
- Паралитическая кишечная непроходимость, послеоперационная атония кишечника, хронический запор.
- Двигательные нарушения после травм мозга, при параличах, полиомиелите, менингите, энцефалите.
- Миастения, миастенический криз (см. стр. 146).
- В анестезиологии: в качестве антидотов недеполяризующих миорелаксантов — **неостигмин**, **пиридостигмин** (см. стр. 146).

Противопоказания

- Гиперчувствительность, в т. ч. к бромидам.
- Механическая обструкция кишечника и мочевыводящих путей, кишечная, почечная и желчная колики.
- Эпилепсия, гиперкинезы.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит.
- Бронхиальная астма.
- Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, выраженный атеросклероз.

Осторожно применяют при выраженной ваготонии (брадикардии, артериальной гипотензии, повышенной кислотности желудка, повышенном слюноотделении).

Во время беременности и в период лактации назначают по строгим показаниям (**пиридостигмин** экскретируется в грудное молоко; при использовании **неостигмина** желательно прекратить грудное вскармливание). При внутривенном введении анти-

холинэстеразных препаратов женщинам, находящимся на последних неделях беременности, возможно повышение тонуса матки и развитие преждевременных родов.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: гиперсаливация, спастические сокращения и усиление перистальтики кишечника, тошнота, рвота, метеоризм, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, глубокий обморок, слабость, потеря сознания, сонливость. Возможны также тремор, спазмы и подергивание мускулатуры, судороги, дизартрия.

Со стороны зрения: миоз, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, бради- или тахикардия, АВ блокада, узловой ритм, неспецифические изменения ЭКГ, артериальная гипотензия, остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: усиление глоточной и бронхиальной секреции, одышка, угнетение дыхания, бронхоспазм.

Другие: учащение мочеиспускания, обильное потоотделение, покраснение лица, зуд, другие аллергические реакции вплоть до анафилаксии.

Пиридостигмин — алопеция.

Взаимодействие с другими препаратами

Антихолинэстеразные средства являются антагонистами *периферических миорелаксантов* (см. стр. 168).

Холинолитики ослабляют эффект антихолинэстеразных средств; *атропин* является их антидотом.

Пиридостигмин способен усилить действие *морфина* и *барбитуратов*.

■ Неостигмин

Прозерин (Proserinum)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 15 мг 0,05 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|-----------------------------|--|

Дозировка и применение

Дозировка и применение неостигмина (прозерина) представлена в таблице 66–1.

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 15 мг 2–3 раза в день, детям младше 10 лет — по 1 мг/год жизни, старше 10 лет — не более 10 мг.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или подкожно взрослым по 1 мл 0,05 % раствора 1–2 раза в день, детям младше 10 лет — по 0,1 мл/год жизни (не более 0,75 мл).

■ Пиридостигмин

Калимин (Kalymin)

| | |
|--------------|--|
| <i>Pliva</i> | Таблетки 60 мг Forte — 0,5 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|--------------|--|

Таблица 66–1. Дозировка и применение неостигмина (прозерина)

| | Эквивалентная доза, мг | Начало действия, мин | Длительность действия, ч |
|---------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Внутрь | 15,0 | 45–75 | 2–4 |
| Внутримышечно | 1,5 | 20–30 | 2–4 |
| Внутривенно | 0,5 | 4–8 | 2–4 |

Дозировка и применение

Дозировка и применение пиридостигмина представлена в таблице 66–2.

Внутрь ▶

Назначают 30–60 мг/сутки на 3–6 приемов (таблетки можно измельчать).

Парентерально ▶

Вводят подкожно или внутримышечно по 5 мг до 5 раз в день.

■ Дистигмин

Убретид (Ubreteid)

Nucomed
Таблетки 5 мг
0,05 % и 0,1 % р-р для инъекций:
ампула 1 мл

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 5 мг 1 раз в день. В зависимости от полученного эффекта дозу увеличивают до 10 мг/сутки или уменьшают до 5 мг 1 раз в 2–3 дня.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно 0,5 мг не чаще 1 раза в сутки.

Холинолитические спазмолитики

Холинолитические спазмолитики блокируют М-холинорецепторы и, кроме того, оказывают прямое спазмолитическое действие и устраняют спазм гладкой мускулатуры ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей и матки. У больных с нейрогенным мочевым пузырем они увеличивают его вместимость и снижают частоту сокращений детрузора, сдерживают позывы и уменьшают число произвольных и непроизвольных мочеиспусканий. Таким образом, холинолитические спазмолитики вызывают облегчение симптомов при дизурических расстройствах: учащенного мочеис-

пускания, ночных позывов, боли над лобком, императивных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, в т. ч. при цистите, простатите и уретрите (однако не заменяют этиотропного лечения).

Показания

- Нейрогенный мочевой пузырь (в т. ч. при рассеянном склерозе и *spina bifida*), идиопатическая нестабильность мочевого пузыря (с учащением мочеиспускания, недержанием мочи, позывами к мочеиспусканию, дизурией и другими симптомами), гиперрефлексия и дисфункция детрузора.
- Ночной энурез и нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря у детей — **оксибутинин**.
- Недержание мочи на фоне стресса у женщин — **дулоксетин** (см. стр. 69).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют при нежелательности холинолитических эффектов (при глаукоме, обструкции ЖКТ, кишечной непроходимости, атонии кишечника у пожилых и истощенных пациентов, мегаколоне, тяжелом колите, желудочно-кишечном кровотечении, ахалазии и миастении *gravis*), при обструкции мочевыводящих путей и задержке мочи, а также нестабильной гемодинамике при острой кровопотере.

На фоне лечения возможно ухудшение течения тиреотоксикоза, ИБС, сердечных аритмий и хронической сердечной недостаточности, а также обструктивной уропатии, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Оксибутинин — не применяют в период лактации и у детей младше 5 лет. Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают по строгим показаниям).

Толтеродин — не применяют во время беременности и в период лактации. Женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию. Безопасность применения у детей не установлена (назначения следует избегать).

Таблица 66–2. Дозировка и применение пиридостигмина

| | Эквивалентная доза, мг | Начало действия, мин | Длительность действия, ч |
|---------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| Внутрь | 60 | 20–30 | 3–6 |
| Внутримышечно | 2 | менее 15 | 2–4 |
| Внутривенно | 2 | 2–5 | 2–4 |

Дарифенацин, троспий и пропиверин — не применяют во время беременности и в период лактации. Не рекомендуют назначать детям.

Побочные действия

Со стороны выделительной системы: затруднение и задержка мочеиспускания.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор, атония кишечника.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, вазодилатация.

Со стороны ЦНС: слабость, головокружение, сонливость или бессонница, беспокойство, галлюцинации, судороги, кома (при превышении дозы).

Со стороны зрения: ксерофтальмия, мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич accommodation, амблиопия.

Другие: снижение потоотделения (возможен тепловой удар), импотенция, подавление лактации, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Оксибутинин снижает всасывание *парацетамола* (ацетаминофена), повышает биодоступность *атенолола* и *нитрофуранов*, концентрацию в крови *дигоксина*, снижает концентрацию в крови *галоперидола* и эффективность *леводопы* при совместном применении.

Амантадин и *фенотиазины* могут усилить побочные холинолитические действия **оксибутинина**.

Алкоголь и другие вещества, угнетающие ЦНС, потенцируют слабость и головокружение, вызываемые **оксибутинином**.

Толтеродин ослабляет действие *метоклопрамида* и *цизаприда*.

Троспий усиливает тахикардию, вызываемую *адреномиметиками*.

■ Дарифенацин

Энаблекс (Enablex)

Novartis Таблетки 7,5 и 15 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 7,5 мг 1 раз в день, при необходимости через 2 недели дозу увеличивают до 15 мг/сутки на 1 прием.

■ Оксибутинин

Дриптан (Driptane)

Beaufour Таблетки 5 мг

Новитропан (Novitropan)

CTS Таблетки 5 мг

Обладает М-холинолитическим и прямым спазмолитическим действием (в 5 раз менее активен в

качестве холинолитика, чем атропин, но в 4–10 раз сильнее его по спазмолитическому эффекту).

Хорошо переносится при длительном приеме (имеется опыт приема до 2 лет).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 5 мг 2–3 раза в день (до 4), детям старше 5 лет — по 5 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 20 мг для взрослых и 15 мг для детей. У пожилых и ослабленных пациентов начальная доза может составлять 2,5 мг. При ночном энурезе последнюю дозу принимают на ночь.

■ Пропиверин

Детрунорм (Detrunorm)

Amdipharm Таблетки 15 мг
XL — капсулы ретард 30 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 15 мг 1–3 раза в день. Максимальная доза — по 15 мг 4 раза в день.

Капсулы ретард назначают 30 мг 1 раз в день.

■ Солифенацин

Везикап (Vesicare)

Yamanouchi Таблетки 5 и 10 мг

Специфический ингибитор мускариновых рецепторов, в основном, M₃ подтипа; имеет низкое или отсутствие сродства к другим рецепторам и ионным каналам. Максимальный эффект проявляется через 4 недели, эффективность сохраняется в течение длительного времени (по меньшей мере, 12 месяцев).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в дозе 5 мг 1 раз в день, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в день.

При одновременном приеме *итраконазола*, *кетоназола*, *нелфинавира* и *ритонавира* максимальная суточная доза — 5 мг.

■ Толтеродин

Детрузитол (Detrusitol)

Pfizer Таблетки 1 и 2 мг

Ролитен (Roliten)

Ranbaxy Таблетки 2 мг

Конкурентный блокатор М-холинорецепторов мочевого пузыря и слюнных желез; снижает сократительную функцию мочевого пузыря и уменьшает слюноотделение. Стойкий терапевтический эффект наступает через 4 недели лечения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная доза составляет по 2 мг 2 раза в сутки; при выраженных побочных эффектах и у пациентов с нарушением функции почек разовую дозу снижают до 1 мг.

■ Троспий

Спазмекс (Spasmex)

Pro.Med

Таблетки 5, 15 и 30 мг

Четвертичное аммониевое основание, конкурентно блокирует периферические М-холинорецепторы, обладает также ганглиоблокирующим эффектом. Расслабляет гладкую мускулатуру детрузора мочевого пузыря, как за счет антихолинергического, так и за счет прямого антиспастического действия. В меньшей степени оказывает влияние на ЦНС, чем другие холинолитические спазмолитики.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам по 10–20 мг 2–3 раза в день; у пожилых дозу снижают до 5 мг 2–3 раза в день.

Глава 67

Средства для лечения заболеваний простаты

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (так называемой «аденоме» простаты) применяют медикаментозное лечение, хирургическое лечение, термотерапию, лазеротерапию или придерживаются выжидательной тактики.

При преобладании признаков инфравезикальной обструкции и отсутствии значительного увеличения размеров предстательной железы препаратами выбора являются **α -адреноблокаторы**. Они в значительной степени снижают симптоматику заболевания, однако при этом продолжается рост аденоматозной ткани с нарастанием атонии мочевого пузыря, возможно присоединение пиелонефрита, хронической почечной недостаточности и других осложнений. Поэтому у больных с нарушением мочеиспускания средней тяжести и тяжелой степени не следует назначать α -адреноблокаторы в качестве монотерапии (назначение оправдано в качестве подготовки к операции или при необходимости отсрочить на некоторое время оперативное вмешательство).

При отсутствии эффекта от применения α -адреноблокаторов в течение 3 месяцев лечение прекращают.

При незначительном увеличении размеров предстательной железы назначают средства растительного происхождения, которые наряду с мягким терапевтическим действием имеют низкий уровень побочных эффектов.

Для уменьшения размеров предстательной железы и снижения степени обструкции мочевыводящих путей применяют ингибитор 5 α -редуктазы **финастерид**. Возможен одновременный прием α -адреноблокатора и финастерида.

α_1 -Адреноблокаторы

Выделяют несколько подтипов α -адренорецепторов: α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} , причем в гладкой мускулатуре предстательной железы, в зоне «треугольника: предстательная железа, шейка мочевого пузыря и простатическая часть уретры» преобладают α_{1A} -рецепторы, а в детрузоре — α_{1D} -рецепторы.

Полагают, что функциональная активность α_{1A} -рецепторов связана с развитием симптомов обструкции, а α_{1D} -рецепторов — симптомов раздражения мочевого пузыря. α_{1B} -Рецепторы расположены в кровеносных сосудах; антагонизм к этим рецепторам обуславливает развитие ортостатической гипотензии.

В клинической практике применяют селективные антагонисты α -рецепторов в зоне «треугольника: предстательная железа, шейка мочевого пузыря и простатическая часть уретры» (**тамсулозин, аль-**

фузозин) и антагонисты всех α_1 -адренорецепторов (**празозин, теразозин, доксазозин, индорамин**).

Блокада $\alpha_{1A/1D}$ -адренорецепторов снижает симпатический тонус мышечных элементов, вызывает увеличение просвета уретры и шейки мочевого пузыря, улучшает кровоснабжение детрузора, повышая метаболизм в мышце мочевого пузыря, что благоприятно влияет на мочеиспускание у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Неселективная блокада α_1 -адренорецепторов вызывает снижение АД и уменьшает потребность миокарда в кислороде, а также благоприятно влияет на липидный обмен и не оказывает действия на обмен глюкозы и мочевой кислоты.

Избегают применения α -адреноблокаторов у пациентов с ортостатической гипотензией в анамнезе.

Селективные $\alpha_{1A/1D}$ - адреноблокаторы

Селективная блокада $\alpha_{1A/1D}$ -рецепторов, располагающихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части уретры, устраняет симптомы обструкции и раздражения мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и в меньшей степени влияет на α_1 -адренорецепторы сосудов (в терапевтических дозах).

Показания

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек.

Осторожно применяют при ортостатической гипотензии, в т. ч. в анамнезе.

Альфузозин осторожно назначают при ИБС, пациентам старше 75 лет и при выраженном нарушении функции почек. Несовместим с другими α -блокаторами.

Побочные действия

Со стороны мочеполовой системы: частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, ретроградная эякуляция.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, сердцебиение, тахикардия.

Со стороны ЦНС: головокружение, тремор, депрессия, сонливость, слабость, головная боль, астения.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота. **Альфузозин** — диарея.

Другие: аллергические проявления.

Взаимодействие с другими препаратами

Другие α -адреноблокаторы, ингибиторы холинэстеразы, алпростадил, анестетики, диуретики, леводопа, антидепрессанты, β -блокаторы, антагонисты

кальция, миорелаксанты, нитраты и алкоголь увеличивают риск развития артериальной гипотензии.

НПВС, кортикостероиды и эстрогены снижают риск развития гипотензии.

Циметидин повышает концентрацию тамсулозина и альфузозина в крови, *фуросемид* — снижает.

Диклофенак и варфарин ускоряют выведение тамсулозина и альфузозина.

■ Тамсулозин

Базетам (Bazetham)

Pliva Капсулы 0,4 мг

Гиперпрост (Hyperprost)

Hetero Капсулы 0,4 мг

Омник (Omnis)

Yamanouchi Капсулы 0,4 мг

Омсулозин (Omsulosin)

Ranbaxy Капсулы 0,4 мг

Ранопрост (Ranoprost)

Ranbaxy Капсулы 0,4 мг

Сонизин (Sonizin)

Gedeon Richter Капсулы 0,4 мг

Тамсол (Tamsol)

Gedeon Richter Капсулы 0,4 мг

Тамсулон ФС (Tamsulon FS)

Фарм-Синтез Капсулы 0,4 мг

Таниз-К (Tanyz-K)

KRKA Капсулы 0,4 мг

Тулозин (Tulosin)

Egis Капсулы 0,4 мг

Фокусин (Focusin)

Zentiva Капсулы 0,4 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после завтрака 0,4 мг 1 раз в день. Эффект развивается через 2 недели лечения.

■ Альфузозин

Дальфаз (Dalfaz)

Aventis Таблетки ретард 5 мг
CP — таблетки ретард 10 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 5 мг 2 раза в день в течение длительного времени (возможен прием по 10 мг/сутки на 2 приема через день). Пациентам, получающим антигипертензивную терапию, назначают 5 мг 1 раз в сутки на ночь, затем при необходимости дозу увеличивают до 10 мг/сутки на 2 приема.

Таблетки CP принимают 1 раз в сутки.

Неселективные α_1 -адреноблокаторы

Неселективные α_1 -адреноблокаторы применяют для симптоматического лечения гиперплазии предстательной железы и артериальной гипертензии.

Показания

- Симптоматическая доброкачественная гиперплазия простаты.
- Артериальная гипертензия (в т. ч. феохромоцитомы) см. стр. 262.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Избегают применения у беременных и кормящих женщин (грудное вскармливание следует прекратить), безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Астения, пелена перед глазами, головокружение, головная боль, сонливость, усталость, заложенность носа, тошнота, задержка жидкости, периферические отеки, сердцебиение, антихолинергические эффекты. *Редко* — недержание мочи, приапизм, расстройства эякуляции.

Возможен эффект «первой дозы»: обморок, постуральная гипотензия, иногда с потерей сознания, чаще через 30–90 мин после приема начальной дозы или при быстром увеличении дозы, добавлении другого антигипертензивного препарата или β -блокатора (например, пропранолола), а также после употребления алкоголя.

Взаимодействие с другими препаратами

Другие антигипертензивные средства (за исключением клонидина) потенцируют действие α_1 -адренорецепторов и повышают риск развития обморока.

Индометацин снижает антигипертензивный эффект празозина (не отмечено подобного взаимодействия при совместном приеме доксазозина и других НПВС).

При одновременном применении празозина и других антигипертензивных средств описано развитие импотенции.

■ Доксазозин**Артезин (Artezine)**

Валента Таблетки 2 и 4 мг

Доксазозин (Doxazosin)

Многие Таблетки 1, 2 и 4 мг
производители

Зоксон (Zoxon)

Lechiva Таблетки 1, 2 и 4 мг

Камирен (Kamiren)

KPKA Таблетки 1, 2 и 4 мг
XL — таблетки ретард 4 мг

Кардура (Cardura)

Pfizer Таблетки 1, 2 и 4 мг
XL — таблетки ретард 4 и 8 мг

Тоникард (Tonocardin)

Pliva Таблетки 2 и 4 мг

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы начальная доза составляет 1 мг 1 раз в день, увеличивают ее постепенно (через 1–2 недели) до 2 мг, затем до 4–8 мг. Максимальная доза — 8 мг 1 раз в день.

■ Празозин**Празозин (Prasosin)**

Многие Таблетки 1 и 5 мг
производители

Польпрессин (Polpressin)

Polpharma Таблетки 1, 2 и 5 мг

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы начальная доза составляет 0,5 мг на ночь, затем дозу повышают до 1 мг 2 раза и 4 раза в день. При развитии гипотензивного эффекта дозу снижают вдвое. Курс лечения составляет 8–12 недель, при необходимости его можно продлить. Возможно проведение поддерживающей терапии 2 мг/сутки на 2 приема.

■ Теразозин**Корнам (Kornam)**

Lek Таблетки 2 и 5 мг

Сетегис (Setegis)

Egis Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг

Хайтрин (Hytrin)

Abbott Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы начальная доза составляет 1 мг на ночь, постепенно дозу увеличивают до 2–10 мг/сутки до достижения клинического эффекта. Улучшение отмечается через 2 недели постоянного лечения, стойкий эффект развивается в течение 4–6 недель.

Ингибиторы 5 α -редуктазы

Специфические ингибиторы стероидной 5 α -редуктазы — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в 5 α -дигидротестостерон (сильный андроген). Дигидротестостерон играет роль в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и андрогенной алопеции. Подавление активности 5 α -редуктазы снижает концентрацию в крови и тканях дигидротестостерона, что вызывает уменьшение размеров предстательной железы и облегчение симптомов обструкции мочевыводящих путей (при длительном применении).

Показания

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Андрогенная алопеция — **финастерид**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, рак предстательной железы (неэффективен). Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Не применяют у детей. Беременным и кормящим женщинам, а также женщинам репродуктивного возраста при контакте с половым партнером, применяющим ингибиторы 5 α -редуктазы, следует соблюдать надежную контрацепцию и избегать контакта с измельченными таблетками и капсулами финастерида (возможно нарушение развития наружных половых органов у плода мужского пола).

Побочные действия

Развиваются у не менее 3 % пациентов: нарушение половой функции (импотенция, снижение либидо, уменьшение объема эякулята), гинекомастия, аллергические реакции.

Предупреждение

Учитывая, что не все пациенты поддаются лечению финастеридом, необходимо тщательное наблюдение за возможностью развития обструкции мочевыводящих путей.

Перед назначением препарата следует надежно исключить другие причины дизурических расстройств:

инфекцию, рак простаты, наличие стриктуры, гипотонии мочевого пузыря и других нейрогенных нарушений.

Взаимодействие с другими препаратами

Финастерид потенцирует действие *антикоагулянтов* и *противодиабетических препаратов*.

■ Дутастерид**Аводарт (Abodart)**

Glaxo Капсулы 0,5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 0,5 мг 1 раз в день. Для оценки эффекта может потребоваться срок до 6 месяцев.

■ Финастерид**Веро-финастерид (Vero-finasterid)**

Верофарм Таблетки 5 мг

Проскар (Proscar)

Merck Таблетки 5 мг

Простерид (Prosterid)

Gedeon Richter Таблетки 5 мг

Финаст (Finast)

Dr.Reddys Таблетки 5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

- При доброкачественной гиперплазии простаты назначают по 5 мг 1 раз в сутки. Оценка эффективности лечения проводят через 6 месяцев.

Таблица 67–1. Фитопрепараты для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

| Препарат | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|---|--|--|
| Sereoa repens | | |
| Пермиксон (Permixon) <i>Pierre Fabre</i> | Таблетки 80 мг Капсулы 160 мг | По 2 таблетки или 1 капсуле 2 раза в день |
| Простамол уно (Prostamol uno) <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Капсулы 320 мг | По 1 капсуле 1 раз в сутки |
| Простаплант (Prostaplant) <i>Dr. Willmar</i> | Капсулы 320 мг | По 1 капсуле 1 раз в сутки |
| Серпенс (Serpens) <i>Lisapharma</i> | Капсулы 160 мг | По 2 капсулы/сутки на 1–2 приема |
| Pygeum africanum | | |
| Таденан (Tadenan) <i>Bearfour</i> | Капсулы 50 мг | По 50 мг 2 раза в день в течение 6 недель |
| Трианол (Trianol) <i>Lek</i> | Капсулы 25 мг | По 50 мг 2 раза в день в течение 4–6 недель |
| Pumpkin seed | | |
| Тыквеол (Tycveolum) <i>Европа-Биофарм</i> | Капсулы 450 мг Масло: флакон 100 мл | По 1 чайной ложке 3–4 раза в сутки или 4 капсулы 4 раза в день |
| Urticae radix | | |
| Проставерн уртика ликвид (Prostawern urtica liquidum) <i>Queisser</i> | Р-р внутрь: флакон 100, 250 и 500 мл (содержит алкоголь) | 5 мл 1 раз в сутки или по 2–3 мл 2 раза в день |

- При андрогенной алопеции доза составляет по 1 мг 1 раз в день. Действие развивается в течение 3 месяцев лечения. Отмена препарата может вызвать рецидив симптомов через 1 год.

Фитопрепараты

Препараты растительного происхождения назначают при незначительном увеличении размеров предстательной железы. В качестве сырья используют *Serenoa repens* (пальму сабаль мелкопильчатый), *Pygeum africanum* (сливу африканскую), *Pumpkin seed* (семена тыквы) и *Urticae radix* (корни крапивы). Указанные растения содержат фитостеролы, которые подавляют синтез простагландинов в предстательной железе и оказывают противовоспалительный эффект, снижают синтез глобулина, связывающего половые гормоны, в печени, оказывают цитотоксическое действие на клетки предстательной железы, блокируют андрогенные рецепторы; фитостеролы *Serenoa repens*, кроме того, блокируют 5 α -редуктазу.

Фитопрепараты для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы представлены в таблице 67–1.

Показания

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Тошнота (при приеме натощак).

Другие средства для лечения заболеваний предстательной железы

■ Мепартрицин

Ипертрофан 40 (Ipertrofan 40)

CSC Таблетки 40 мг

Полусинтетическое производное полиенового антибиотика партрицина, который вырабатывается штаммом *Streptomyces aureofaciens*. Необратимо связывает стероловые фракции в кишечнике и снижает уровень холестерина и половых стероидов в просвете ацинуса предстательной железы.

Показания

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Гастралгия, рвота, диарея.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 40 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 1–2 месяцев. Не следует прекращать лечение раньше даже при признаках улучшения состояния.

■ Экстракт простаты

Витапрост (Vitaprost)

Нижфарм Суппозитории ректальные 50 мг

Предстатин (Predstatin)

Белмедпрепараты Порошок лиоф. для инъекций: флакон 5 мг

Простатилен (Prostatilen)

Многие Производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон 5 мг

Суппозитории ректальные 30 мг

Сампрост (Samprostum)

Самсон-Мед Порошок лиоф. для инъекций: флакон 5 мг

Смесь пептидов, полученных из ткани простаты быков и бычков, обладает органотропным действием в отношении простаты: способствует уменьшению отека, лейкоцитарной инфильтрации и тромбоза венул предстательной железы, нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток, увеличивает количество лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря. Уменьшает также тромбообразование и обладает антиагрегационной активностью.

Показания

Хронический простатит, состояние после операции на предстательной железе.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят 5–10 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней. Через 1–6 месяцев курс можно повторить.

Ректально ▶

Применяют по 1 суппозиторию 1 раз в день.

Глава 68

Средства для лечения нарушений эрекции

Эректильной дисфункцией называют неспособность поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта. Расстройство эректильной функции может быть вызвано сосудистой, нейрогенной, психогенной причиной или их комбинацией, а также приемом лекарственных средств, в частности диуретиков тиазидового ряда и неселективных β -блокаторов.

Для лечения эректильной дисфункции применяют различные лекарственные средства системно или местно (в т. ч. интракавернозно) и вакуум-констрикторы; может быть показано хирургическое лечение.

К препаратам 1-го ряда относят **ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа**; при их неэффективности назначают интракавернозное введение вазоактивных средств (**алпростадил**). Местное применение вазоактивных средств используют также для диагностики эректильной дисфункции.

Кроме того, для лечения эректильной дисфункции применяют фитопрепараты с α -адреноблокирующим действием (**йохимбин**), а также антидепрессант **тразодон** (см. стр. 65) и различные адаптогены.

У пожилых пациентов нарушение эрекции может быть связано с недостаточным уровнем мужских половых гормонов; в случае биохимического подтверждения диагноза назначают **андрогены** (см. стр. 548) в течение 3 месяцев, после чего проводят оценку эффективности лечения; продолжение заместительной гормональной терапии показано при хорошем клиническом эффекте.

Пациентам с сосудистой импотенцией при неэффективности лекарственных средств показано оперативное лечение.

Предупреждение

Национальная служба здравоохранения Великобритании (*NHS*) не рекомендует неспециалистам назначать силденафил и алпростадил (это может относиться также к тадалафилу) для лечения эректильной дисфункции у следующих категорий мужчин:

- ✓ страдающих сахарным диабетом, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, полиомиелитом, раком простаты, тяжелыми повреждениями таза, наследственными генетическими неврологическими расстройствами, *spina bifida* и повреждениями спинного мозга;
- ✓ получающих сеансы гемодиализа при почечной недостаточности;
- ✓ перенесших радикальную операцию по поводу злокачественных новообразований таза,

радикальную простатэктомию, а также пересадку почки.

Пациентам, перенесшим тяжелый стресс по причине развившейся импотенции, следует проходить лечение в специализированных центрах.

Противопоказания

Осторожность проявляют при склонности или предрасположенности к приапизму (при серповидноклеточной анемии, лейкемии, миеломной болезни) и анатомических деформациях полового члена (искривлении, кавернозном фиброзе, болезни Пейрони).

Помощь при приапизме

Соблюдают осторожность при продолжительности эрекции более 3 ч.

При длительности эрекции более 6 ч следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Первая помощь заключается в аспирации крови из кавернозных тел (в асептических условиях при помощи иглы размером G19–21) в количестве 20–50 мл. При необходимости повторяют аспирацию с другой стороны.

Если аспирация не привела к купированию приапизма, осторожно вводят интракавернозно **фенилэфрин** (мезатон) по 0,1–0,2 мг в разведении до 0,5–1 мл через каждые 5–10 мин (максимально до 1 мг) или **адrenalин** по 10–20 мкг (в разведении до 0,5–1 мл) через каждые 5–10 мин. При необходимости аспирацию крови из кавернозных тел повторяют.

При отсутствии эффекта показано срочное хирургическое вмешательство.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Селективные ингибиторы циклической гуанозинмонофосфат(цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5 типа — новая группа для лечения эректильной дисфункции. Когда сексуальная стимуляция вызывает местное высвобождение оксида азота (*NO*), подавление цГМФ-фосфодиэстеразы-5 обуславливает расслабление гладкой мускулатуры и наполнение кровью кавернозных тел. В рекомендуемых дозах препараты этой группы не оказывают действия в отсутствие сексуальной стимуляции. Кроме того, они не влияют на подвижность и жизнеспособность сперматозоидов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа различаются профилем побочных действий. **Силденафил** в небольшой степени влияет на цГМФ-фосфодиэстеразу типа 6, расположенную в сетчатке (селективное 10:1), и таким образом может нарушать цветовое зрение. **Тадалафил** не влияет на фосфодиэстеразу 6 типа; в лабораторных условиях выявлено его влияние на фосфодиэстеразу 11 типа, но клиническое значение этого факта неизвестно.

Показания

Нарушение эрекции, в т. ч. после радикальной простатэктомии, травмы спинного мозга, при ожирении и сахарном диабете.

Противопоказания

Гиперчувствительность, прием органических нитратов в любой форме. Не рекомендуют комбинировать с другими препаратами для лечения импотенции (опыт комбинированного лечения отсутствует).

Осторожно назначают пациентам с анатомической деформацией пениса и при предрасположенности к приапизму.

Не применяют у пациентов младше 18 лет и женщин.

Предупреждение

Сексуальная активность сама по себе несет некоторый риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Безопасность и эффективность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (острым инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, сердечной аритмией в течение последних 6 месяцев, инсультом в течение последних 6 месяцев, наличие артериальной гипертензии — АД более 170/110 мм рт. ст., или гипотензии — АД менее 90/50 мм рт. ст., при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца) не установлена.

У небольшого числа пациентов с генетически обусловленной пигментной ретинопатией при применении **силденафила** следует соблюдать особую осторожность (безопасность применения у этого контингента не установлена).

■ Варденафил

Левитра (Levitra)

Bayer Таблетки 5, 10 и 20 мг

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении мощных ингибиторов ферментов системы цитохрома (циметидина, кетоконазола, итраконазола, индинавира, ритонавира) максимальная доза составляет 5 мг/сут, при одновременном применении эритромицина — 10 мг/сут.

При одновременном приеме α -адреноблокаторов возможно развитие артериальной гипотензии (следует принимать варденафил не ранее, чем через 6 ч после приема α -блокатора).

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Начальная доза 10 мг, принимают препарат за 25–60 мин до сексуального контакта (однако можно принимать его в любое время в период от 4–5 ч до 25 мин перед сексуальной активностью). Максимальная рекомендуемая частота приема — 1 раз в сутки. При

необходимости суточную дозу можно увеличить до максимальной 20 мг или уменьшить до 5 мг.

У пациентов пожилого возраста изменения режима дозирования не требуется.

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени начальная доза должна составлять 5 мг/сут, при хорошей переносимости ее можно увеличить до 10 мг, затем 20 мг.

У пациентов с нарушением функции почек изменения режима дозирования не требуется.

■ Силденафил

Виагра (Viagra)

Pfizer Таблетки 25, 50 и 100 мг

В-кар (V-care)

Pharmacare Таблетки 50 и 100 мг

Литагра (Litagra)

Oxford Таблетки 25, 50 и 100 мг

Пенимекс (Penimax)

Unique Таблетки 25, 50 и 100 мг

Потенциале (Potenciale)

Технолог Таблетки 50 мг

Силденафил

MaxPharma Таблетки 25, 50 и 100 мг

Ювена

Боримед Таблетки 50 и 100 мг

Потенцагра (Potentsagra)

Белмедпрепараты Капсулы 25 и 50 мг

Побочные действия

Развиваются почти в 3 % случаев, но редко требуют прекращения лечения: головная боль, прилив крови к лицу, диспепсия, заложенность носа, инфекция мочевыводящих путей, расстройство цветового зрения, диарея.

При развитии приапизма (болезненной эрекции длительностью более 6 ч) следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы цитохрома P450 могут нарушать клиренс силденафила (*кетоконазол, итраконазол, мибефрадил*).

Рифампицин снижает концентрацию силденафила в крови.

Силденафил влияет на действие *нитратов* (одновременное применение противопоказано), *амлодипина, β -блокаторов, циметидина, диуретиков и эритромицина*.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Доза составляет обычно 50 мг. Принимают за 1 ч до предполагаемого полового акта (иногда принимают за 4 ч–30 мин до полового акта). Эффект длится около 4 ч. Способность к эрекции не реализуется в отсутствие сексуальной стимуляции.

При нарушении функции печени, почек, у пожилых и при одновременном приеме *кетоконазола, итрако-*

назола и эритромицина начальная доза составляет 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза — 100 мг. Принимают препарат не чаще 1 раза в сутки.

■ Тадалафил

Сиалис (Sialis)

Lilly

Таблетки 20 мг

Побочные действия

Головная боль, диспепсия, боли в спине, миалгия, заложенность носа, «приливы» к лицу, *редко* — отек век, боли в глазах, гиперемия конъюнктивы, головноекружение.

О развитии приапизма пока не сообщалось.

Взаимодействие с другими препаратами

Тадалафил усиливает действие *нитратов* (совместное применение противопоказано).

Кетоконазол замедляет метаболизм тадалафила, *рифампицин* — усиливает его. Кроме того, теоретически *ритонавир*, *саквинавир*, *итраконазол* и *эритромицин* также должны повышать активность тадалафила.

Тадалафил не оказывает влияния на действие *непрямых антикоагулянтов* и *аспирина*, антигипертензивных препаратов (*амлодипина*, *эналаприла*, *метопролола*, *α-блокаторов*, *диуретиков* и *ингибиторов рецепторов ангиотензина II*), *теофиллина*, а также *алкоголя*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 20 мг независимо от пищи минимум за 16 мин до предполагаемого полового акта. Эффект продолжается в течение 36 ч (способность к эрекции не реализуется в отсутствие сексуальной стимуляции). Максимальная частота применения — 1 раз в сутки.

■ Уденафил

Зидена (Zidena)

Валента

Таблетки 100 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают независимо от приема пищи в дозе 100 мг за 30 мин до предполагаемого полового акта. Эффект продолжается в течение 24 ч. Максимальная частота применения — 1 раз в сутки.

Простагландин E₁

■ Алпростадил (простагландин E₁)

Каверджект (Caverject)

Pfizer

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 5, 10 и 20 мкг

После интракавернозного введения вызывает эрекцию за счет расслабления трабекулярной гладкой мускулатуры и расширения кавернозных артерий.

Вводят также в уретру, при этом быстро (в течение 10 мин) около 80 % препарата всасывается в системный кровоток (время полувыведения составляет 1/2—1 мин). Часть введенной дозы распределяется в пещеристые тела, остаток — в венозную сеть промежности.

Показания

Нарушение эрекции нейрогенной, сосудистой, психогенной и смешанной этиологии. Назначают мужчинам сексуально активного возраста.

Интракавернозное введение применяют также для диагностики нарушений эрекции.

Кроме того, алпростадил применяют внутривенно при заболеваниях периферических сосудов и у новорожденных (см. стр. 307).

Противопоказания

Гиперчувствительность, предрасположенность к приапизму (в т. ч. при серповидно-клеточной анемии, лейкемии, миеломной болезни), анатомические деформации пениса, наличие интракавернозного имплантата.

Не применяют у детей и женщин (внутривенно вводят новорожденным при открытом артериальном протоке). При половом контакте с беременными женщинами следует использовать барьерные методы контрацепции (презерватив).

Побочные действия

При интракавернозном введении (развиваются почти в 3 % случаев): боль в области полового члена, обычно небольшая или средней интенсивности (для профилактики препарат вводят медленно), чрезмерно длительная эрекция (при длительности более 6 ч следует немедленно обратиться за медицинской помощью), фиброз пениса, гематома в месте инъекции.

При интрауретральном введении: боль в области полового члена и в области уретры, жжение и кровоточивость в области уретры, боль в яичках, головная боль, головокружение, развитие инфекции мочевыводящих путей, гриппоподобный синдром, артериальная гипотензия, боль и скованность в суставах.

Контроль

Первые инъекции и подбор дозы следует проводить обученным медперсоналом. Самостоятельное введение доверяют пациенту после соответствующей подготовки и при хорошо отработанной технике. Коррекцию дозы проводит врач; контроль за эффективностью лечения проводят 1 раз в 3 месяца.

Взаимодействие с другими препаратами

Антикоагулянты, циклоспорин и другие *вазоактивные средства* могут нарушать действие алпростадилла.

Антикоагулянты повышают риск развития кровотечений.

Дозировка и применение

Интракавернозно ▶

Препарат вводят при помощи игл размером G27–30. Дозу подбирают индивидуально под наблюдением медперсонала. Место для инъекции обычно расположено на дорзо-латеральной части проксимальной трети полового члена; сторону инъекции периодически меняют. Следует избегать попадания в видимые вены. Действие развивается в течение 5–10 мин и длится 30–60 мин.

При сосудистой, психогенной и смешанной импотенции начальная доза составляет 2,5 мкг. При недостаточной эрекции дозу повышают до 5 мкг, затем до 10 мкг (требуется вызвать эрекцию длительностью не более 1 ч). При отсутствии эффекта от дозы 2,5 мкг следующая доза составляет 7,5 мкг, затем повышают ее на 5–10 мкг.

При нейрогенной импотенции начальная доза составляет 1,25 мкг, затем при необходимости ее повышают до 2,5 и 5 мкг до получения эрекции длительностью не более 1 ч.

При отсутствии эффекта следующую более высокую дозу вводят с интервалом 1 ч. Если эффект получен, следует соблюдать интервал между введениями не менее 1 сут.

Поддерживающее лечение: рекомендуют выполнять инъекции 3 раза в неделю с интервалом между введениями не менее 1 сут.

Для диагностики применяют однократную дозу, вызывающую эрекцию.

Интрауретрально ▶

Действие наступает через 5–10 мин и длится в течение 30–60 мин. Следует соблюдать интервал между инстилляциями не менее суток. Следят за развитием артериальной гипотензии. Дозу подбирают индивидуально; рекомендуемая начальная доза — 125–250 мкг.

Другие средства для лечения эректильной дисфункции

В качестве других средств для лечения эректильной дисфункции применяют иохимбин (алкалоид коры западно-африканского дерева), касолин (масляный экстракт бобровой струи), экстракт якорцев стелющихся, а также различные адаптогены, биологически активные добавки (например, верона, вука вука) и гомеопатические средства (например, импаза).

■ Иохимбин

Йохимбин-Шпигель (Yohimbin-Spiegel)

Solvay

Таблетки 5 мг

Йохимбекс-Гармония (Yohimbex-Garmonia)

Борщаговский ХФЗ

Капсулы:

Иохимбин, 5 мг

Корень женьшеня, 94–106 мг

Аскорбиновая кислота, 50 мг

Натрия селенит, 0,1 мг

Цинка оксид, 20 мг

Алкалоид коры западно-африканского дерева *Corynanthe yohimbe* — селективный блокатор пресинаптических α_2 -адренорецепторов, в высоких дозах блокирует также постсинаптические α_2 -рецепторы. Улучшает кровоснабжение органов малого таза, при нарушении эрекции активизирует адренергические нейроны в ЦНС (усиливает центральный обмен норадреналина), повышает сексуальное влечение, нормализует ослабленную стрессом способность к половому акту; оказывает также антидиуретический эффект.

Иохимбин входит в состав некоторых пищевых добавок.

Показания

- Психогенная и функциональная импотенция.
- Недержание мочи вследствие атонии мочевого пузыря.
- Климакс у мужчин.

Противопоказания

Выраженное нарушение функции печени и почек, артериальная гипотензия или гипертензия, одновременный прием адреномиметиков.

Осторожно назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также психическим больным.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: возбуждение, тремор, головная боль, головокружение.

Со стороны половой функции: приапизм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, рвота, диарея.

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют комбинировать с *антидепрессантами* и другими препаратами, влияющими на настроение.

Антидот — *клонидин* (клофелин).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 5–10 мг 1–3 раза в день в течение 3–10 недель. При необходимости курс лечения повторяют не ранее, чем через 10 недель.

■ Касолин

Касолин (Casolin)

Белмедпрепараты

Капсулы 100 и 200 мг

Масляный экстракт, полученный из бобровой струи, оказывает адаптогенное действие и корректирует половую функцию. Отмечается повышение уровня в крови тестостерона, нормализует содержание в крови бета-липопротеидов и триглицеридов, тиреотропного гормона.

Показания

Профилактика и лечение репродуктивных нарушений: импотенции (функциональной, вследствие лучевой терапии), климактерических расстройств, снижения либидо и половой активности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, органические заболевания мочеполовой системы, венерические заболевания, заболевания надпочечников.

Побочные действия

Головная боль, диспепсия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 200–400 мг 3 раза в день в течение 10–30 суток.

■ Экстракт якорцев стелющихся

Трибестан (Tribestan)

Sopharma Таблетки 250 мг

Экстракт травы якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris*) содержит стероидные сапонины фуростанолового типа, оказывает общетонизирующее действие и стимулирует некоторые функции половой системы: отмечено восстановление и улучшение сексуального либидо и удлинение времени эрекции у мужчин, стимуляция сперматогенеза, увеличение количества сперматозоидов и их подвижности. Кроме того, экстракт благоприятно влияет на обмен холестерина:

снижает общий холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), причем у мужчин этот эффект более выражен, при этом уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) не меняется.

Показания

- Бесплодие у мужчин, обусловленное идиопатической олигоастенотератозооспермией (уменьшение количества и качества сперматозоидов в выделенной сперме), оперативным вмешательством по поводу варикоцеле (варикозного расширения семенного канатика яичка), иммунологической инфертильностью.
- Эректильная дисфункция.
- Дислипидемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, аденома предстательной железы, тяжелые сердечно-сосудистые и почечные заболевания.

Не применяют во время беременности и в период лактации, а также у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Тошнота (проходит при уменьшении дозы или временно на 2–3 дня прекращения лечения), аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Возможно потенцирование действия *диуретиков* и *антигипертензивных средств*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При нарушении половой функции у мужчин назначают 1–2 таблетки в день во время еды. Продолжительность лечения эректильной дисфункции — не менее 40–50 дней, бесплодия — 70–90 дней.

При дислипидемии назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение не менее 3 месяцев.

Глава 69

Уросептики

Самыми частыми возбудителями инфекций мочевыводящих путей являются представители кишечной микрофлоры (кишечная палочка и другие). Для их лечения применяют различные антибактериальные средства: цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины, триметоприм, аминогликозиды (парентерально) и некоторые другие. Рекомендации ВОЗ по лечению инфекций мочевыводящих путей представлены в таблице 69–1.

Средства для лечения инфекций мочевыводящих путей, которые не достигают терапевтической концентрации в плазме крови, но накапливаются в почечных канальцах, почечной лоханке и мочевом пузыре, получили название уросептики.

Хинолоны

Хинолоны подавляют активность ДНК-гиразы и, таким образом, нарушают репликацию ДНК в процес-

се деления бактериальной клетки. Обладают перекрестной устойчивостью. Фторированные производные хинолонов см. стр. 665.

Показания

Инфекции мочевыводящих путей, профилактика инфекции при проведении инструментальных исследований.

Противопоказания

Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, судорожная готовность и наличие судорог в анамнезе, выраженное нарушение функции почек и печени.

Налидиксовая кислота — не применяют у детей до 3 месяцев. Не назначают в I триместре беременности. Не описано развития врожденной патологии и побочных действий со стороны матери и плода при использовании в II–III триместрах, однако при появлении первых признаков начинающихся родов препарат следует отменить. Грудное вскармливание следует прекратить (описано развитие гемолитической

Таблица 69–1. Рекомендации ВОЗ по лечению инфекций мочевыводящих путей

| Заболевания | Препарат | Дозировка и применение |
|--|--|---|
| Неосложненные острые инфекции у женщин ¹ | Триметоприм | 300 мг 1 раз в день в течение 3 суток |
| | Нитрофурантоин | По 100 мг 2 раза в день в течение 3 суток |
| | Цефалексин | По 500 мг 3 раза в день в течение 5 суток |
| Острые инфекции у мужчин ² | См. выше, но длительность лечения составляет не менее 2 недель. Наличие простатита может потребовать более длительного курса | |
| Острые инфекции у детей ³ | Цефалексин | По 12,5 мг/кг (максимум 500 мг) 4 раза в день в течение 5–10 суток |
| | Амоксициллин + клавулановая кислота | По 7,5 мг/кг (максимум 250 мг) 3 раза в день в течение 5–10 суток |
| Острый пиелонефрит | Ампициллин + | По 1–2 г (дети: 50 мг/кг; максимум 2 г) внутривенно или внутримышечно через каждые 6 ч в течение не менее 14 суток |
| | или гентамицин | 5–7 мг/кг/сутки внутривенно на несколько введений (дети: 7,5 мг/кг/сутки на несколько введений) в течение 7 дней (противопоказан во время беременности и при нарушении функции почек) |
| | или цефтриаксон | 1 г (дети: 50 мг/кг; максимум 1 г) внутривенно или внутримышечно 1 раз в день в течение 14 суток |
| | Ципрофлоксацин | По 750 мг 2 раза в день (противопоказан во время беременности). При возможности перейти на прием внутрь |
| Острый простатит | Триметоприм | По 200 мг 2 раза в день в течение 4–6 недель |
| | Ципрофлоксацин | По 500 мг 2 раза в день в течение 4–6 недель |
| | Эритромицин | По 500 мг 4 раза в день в течение 14 суток |
| ✓ при подозрении на <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Ureaplasma urealyticum</i> | Доксициклин | По 100 мг 2 раза в день в течение 14 суток |

¹Осложненными инфекциями считают те, которые возникают на фоне структурной или сопутствующей патологии (например, сахарного диабета), а также рецидивирующие инфекции.

²Инфекции мочевыводящих путей у мужчин всегда рассматривают как осложненные.

³При наличии бактериального цистита у мальчиков любого возраста, а также у девочек младше 5 лет или в предменструальном возрасте с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей требуется дообследование для выявления патологии развития. После завершения курса лечения может потребоваться химиопрофилактика антибактериальными средствами (нитрофурантоин по 50 мг внутрь на ночь).

анемии у ребенка, мать которого принимала налидиксовую кислоту).

Оксолиновая кислота — не применяют у детей младше 2 лет, во время беременности и в период лактации.

Пипемидовая кислота — не применяют в I и III триместре беременности. Не рекомендуют назначать детям младше 14 лет (способен повышать мышечный тонус у новорожденных и детей более старшего возраста, кроме того, накапливается в хрящевой ткани).

Предупреждение

Осторожно назначают в препубертатном возрасте (хинолоны вызывает артропатию у животных; подобный эффект не отмечен у людей).

Побочные действия

Со стороны ЦНС и органов зрения: расстройство зрения и цветовосприятия, двоение в глазах, повышение внутричерепного давления, дисфория, головная боль, судороги и псевдотуморозный церебральный синдром (у очень молодых и очень пожилых пациентов или при применении больших доз).

Со стороны ЖКТ: диспепсия (для ее предупреждения принимают препараты вместе с едой), диарея, холестатический гепатит.

Другие: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции, фотосенсибилизация.

Контроль

Функция почек и печени, общий анализ крови при длительности приема более 2 недель.

■ Налидиксовая кислота

Невиграмон (Nevigramon)

Chinoïn Капсулы 500 мг

Неграм (Negram)

KRKA Таблетки 500 мг

Проявляет активность в отношении грамотрицательных бактерий, особенно *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* и большинство *Proteus*. Устойчивость проявляют *Pseudomonas* и *Enterococcus faecalis*.

В ходе лечения возможно развитие устойчивости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для взрослых начальная доза составляет по 1 г 4 раза в день в течение 1–2 недель, поддерживающая — по 500 мг 4 раза в день. Максимальная суточная доза — до 6 г.

У детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет начальная доза составляет 60 мг/кг/сутки, поддерживающая — 30 мг/кг/сутки на 4 приема.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает действие *непрямых антикоагулянтов*.

Терапевтическая активность подавляется *нитрофурантоином*.

■ Оксолиновая кислота

Грамурин (Gramurin)

Chinoïn Таблетки 250 мг

Проявляет активность в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Proteus*) и некоторых грамположительных кокков (*S. aureus*).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 500 мг (в тяжелых случаях — 1 г) 4 раза в день в течение 1–2 недель, детям старше 2 лет — 60 мг/кг/сутки на 4 приема.

Взаимодействие с другими препаратами

Нарушает инактивацию в печени *непрямых антикоагулянтов*, *противоэпилептических* и *противодиабетических средств*.

Фуросемид усиливает антибактериальное действие.

■ Пипемидовая кислота

Веро-пипемидин (Vero-pipemidin)

Верофарм Капсулы 200 мг

Палин (Palin)

Lek Таблетки 400 мг

Пимидель (Pimidel)

KRKA Таблетки 200 мг

Пипем (Pipem)

Zorka Капсулы 200 мг

Уропимид (Uropimid)

Life Pharma Капсулы 400 мг

Уротрактин (Urotractin)

CSC Капсулы 400 мг

Активна в отношении широкого спектра грамотрицательных (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*) и некоторых грамположительных (*S. aureus*) микроорганизмов.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 400 мг 2 раза в день в течение 10 суток. При стафилококковых инфекциях интервал между приемами не должен превышать 8 ч, при устойчивости возбудителя дозу увеличивают вдвое. При необходимости курс лечения продлевают до 3–6 недель (при заболеваниях почек) или 6–8 недель (при простатите).

Взаимодействие с другими препаратами

Средства, ощелачивающие мочу, усиливают активность препарата.

Замедляет метаболизм *теофиллина* и *кофеина*, повышает их концентрацию в крови.

Антибиотики

■ Фосфомицина трометамин

Монурал (Monural)

Zambon

Гранулы для приема внутрь в виде
р-ра: пакет 2 и 3 г

Синтетический антибиотик широкого спектра, подавляет первый этап синтеза пептидогликана бактериальной клеточной стенки. Доказана эффективность фосфомицина в отношении *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. *In vitro* действует также на *Enterococcus faecium*, бактерии рода *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella* и *Serratia*. Менее эффективен в отношении стафилококков и стрептококков, не влияет на синегнойную палочку и анаэробы.

Не обладает перекрестной устойчивостью с другими антибактериальными средствами, в т. ч. пенициллинами и аминогликозидами.

Не применяют для лечения пиелонефрита и гонореи.

Показания

Инфекции нижних мочевыводящих путей (в т. ч. бактериальный острый цистит, обострение хронического цистита, бактериальный уретрит, бессимптомная бактериурия во время беременности, послеоперационная инфекция мочевыводящих путей).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают по строгим показаниям, грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Осторожно назначают детям младше 5 лет.

Побочные действия

Чаще, чем в 1 % случаев: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, кожная сыпь (исчезает самостоятельно после отмены препарата), ринит, фарингит, астения, головная боль, вагинит, дисменорея.

Взаимодействие с другими препаратами

Метоклопрамид и другие средства похожего действия снижают концентрацию фосфомицина в крови и экскрецию с мочой.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза для взрослых составляет 3 г, для детей — 2 г. При остром цистите достаточно однократного приема (длительный прием не увеличивает клинического эффекта, но повышает риск развития побочных действий), при хронической инфекции принимают 2 дозы с интервалом 24 ч.

Нитрофураны

Оказывают бактериостатический эффект благодаря воздействию на ферментные системы клеток бактерий.

■ Нитрофурантоин

Фурадонин (Furadoninum)

Многие

Таблетки 50 и 100 мг

производители

Синтетический нитрофуран с бактериостатическим (в малых концентрациях) и бактерицидным действием.

Показания

Инфекции мочевыводящих путей (в т. ч. пиелонефрит), вызванные *E. coli*, энтерококками, *S. aureus*, чувствительными штаммами *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus*. Профилактика мочевых инфекций после операции, инструментальных методов исследования, длительной катетеризации мочевого пузыря.

Многие штаммы *Enterobacter*, *Klebsiella* и большинство *Proteus* и *Pseudomonas* устойчивы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и печени, острая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей до 1 месяца.

Побочные действия

Со стороны органов дыхания: острый пневмонит с возможностью развития фиброза легких (есть сообщения о смертельных исходах), бронхообструктивный синдром, лихорадка, кашель, боли в грудной клетке.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, гепатит, холестаза, *редко* — боли в животе, диарея, панкреатит, псевдомембранозный колит.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, астения, головокружение, нистагм, головная боль, сонливость.

Другие (редко): аллергический дерматит, волчаночно-подобный синдром, артралгия, миалгия, анафилаксия, озноб, эозинофилия, сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами

Холинолитики повышают биодоступность нитрофурантоина.

Налидиксовая кислота снижает антимикробную эффективность, антациды, содержащие магния трисиликат — всасывание.

Несовместим с *фторхинолонами*.

Средства, снижающие выведение мочевой кислоты (*пробенецид*, *сульфинпиразон*), уменьшают концентрацию препарата в моче и увеличивают в крови с возможным проявлением токсичности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 50–100 мг 3–4 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 300 мг, суточная — 600 мг. Курс лечения составляет не ме-

нее 1 недели (или еще 3 дня после получения отрицательных бактериальных посевов мочи). Для длительного лечения назначают по 50–100 мг 1 раз в сутки на ночь.

Детям назначают 5–7 мг/кг/сутки на 3–4 приема, доза для длительного лечения составляет 1 мг/кг/сутки на 2 приема.

■ Фуразидин

Фурагин (Furagin)

Многие Таблетки 50 мг
производители

Проявляет активность в отношении грамположительных (стафилококков, энтерококков) и грамотрицательных (*Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Klebsiella*) бактерий, а также лямблий. Синегнойная палочка устойчива.

Наибольший эффект проявляет в кислой среде; повышение pH снижает эффективность.

Показания

Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), простатит, профилактика мочевых инфекций (у детей с пороками мочевыводящей системы, при длительной катетеризации у мужчин).

Противопоказания

Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, хроническая почечная недостаточность. Осторожно назначают при заболеваниях ЦНС.

Не применяют у детей до 1 месяца, в последние недели беременности (с 38-й) и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, расстройство зрения, *редко* — полинейропатия. Для профилактики невритов применяют витамины группы В.

Со стороны ЖКТ: диарея, диспепсия, боли в животе, запор, рвота.

Другие: повышение температуры тела, недомогание, озноб, аллергические реакции, *при передозировке* — мегалобластная или гемолитическая анемия.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды и *тетрациклины* усиливают противомикробную активность, *налидиксовая кислота* — ослабляет.

Хлорамфеникол и *ристомицин* потенцируют неблагоприятное воздействие на кровяное вещество.

Средства, снижающие pH мочи, ослабляют эффект.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 100–200 мг 3 раза в день в течение 10–14 суток, при необходимости курс лечения можно повторить с интервалом 10–14 суток.

Детям назначают 5–7 мг/кг/сутки, при длительном применении — 1–2 мг/кг/сутки.

Местно ▶

Для спринцевания и промываний используют раствор в концентрации 1 : 13 000 на физиологическом растворе.

■ Фуразолидон

Фуразолидон (Furazolidon)

Многие Таблетки 50 мг
производители

Эффективен в отношении широкого спектра грамположительных (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательных (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*) бактерий, а также лямблий и трихомонад. Слабо влияет на возбудители гнойной и анаэробной инфекции.

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей, вызванные трихомонадами, уретрит.
- Кишечные инфекции (дизентерия, паратифы, пищевая токсикоинфекция), лямблиоз.

Применяют также для эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 442).

Противопоказания

Гиперчувствительность, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Осторожно применяют при заболеваниях нервной системы.

Не применяют у детей до 1 месяца.

Побочные действия

Тошнота, рвота, потеря аппетита, аллергические реакции (кожная сыпь).

Является ингибитором моноаминоксидазы (MAO). Сенсибилизирует организм к алкоголю.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При трихомонадном уретрите доза составляет по 100 мг 4 раза в день в течение 3 суток.

При лямблиозе у взрослых — по 100 мг 4 раза в день, детям назначают 10 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

При кишечных инфекциях назначают по 50–150 мг 4 раза в день в течение 5–10 суток.

■ Нифурател

Макмирор (Macmiror)

CSC Таблетки 200 мг

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также простейших (лямблий, трихомонад); в меньшей степени действует на протей и синегнойную палочку.

Показания

- Инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, вульвовагинит, в т. ч. трихомонадный).
- Сальмонеллез, шигеллез, другие кишечные инфекции.
- Кишечный амебиаз и лямблиоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Диспепсия, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает противогрибковое действие *нистатина* (комбинированный препарат нифурател + нистатин см. стр. 553).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При инфекции мочевыводящих путей назначают взрослым 600–1200 мг/сутки, детям — 10–20 мг/кг/сутки на 2 приема, продолжительность курса — 1–2 недели.

При кишечных инфекциях доза составляет для взрослых по 400 мг 3 раза в день, для детей — 10–15 мг/кг/сутки на 2–3 приема в течение 10 дней (при лямблиозе — 7 суток).

При вагинальных инфекциях доза составляет для взрослых по 200 мг 3 раза в день, для детей — 10 мг/кг/сутки на 2 приема.

Оксихинолины**■ Нитроксилин****5-Нитрокс (5-Nitrox)**

Balkanpharma Таблетки 50 мг

5-НОК (5-НОК)

Lek Таблетки 50 мг

Нитроксилин (Nitroxolinum)

Многие производители Субст. порошок

Оказывает бактериостатическое действие, блокируя репликацию нуклеиновых кислот и образуя комплексы с металлсодержащими ферментами бактерий.

Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных (*S. aureus*, β -гемолитического стрептококка, *Str. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium diphtheriae*) и грамотрицательных (*Neisseriae gonorrhoeae*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*) бактерий, некоторых других бактерий (*Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*) и грибов (*Candida*).

Показания

Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит), профилактика инфекций после операций на почках и мочевыводящих путях.

Противопоказания

Гиперчувствительность, поражение почек (в т. ч. олигоанурия), катаракта.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Диспептические расстройства, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 100 мг 4 раза в день, максимальная суточная доза составляет 800 мг.

Детям младше 5 лет назначают по 50 мг, старше 5 лет — по 50–100 мг 4 раза в день.

Курс лечения — 2–3 недели. Повторный курс лечения проводят через 2 недели.

Для профилактики инфекции доза составляет по 100 мг 4 раза в день в течение 2–3 недель.

Другие уросептики**■ Метенамин****Гексаметилен-тетрамин (Hexamethylen-tetraminum)**

Татхимфармпрепараты Таблетки 250 и 500 мг

В кислой среде мочи превращается в аммиак и формальдегид, который оказывает дозозависимое неспецифическое антибактериальное действие. Низкий pH ускоряет это превращение; подкислению мочи способствует также добавление гиппурата или манделата. Эффективная концентрация формальдегида сохраняется в моче в течение не менее 2 ч.

Большинство бактерий чувствительны к свободному формальдегиду; некоторые микроорганизмы, расщепляющие мочевины (например, *Proteus*, некоторые *Pseudomonas*), способствуют увеличению pH и, таким образом, препятствуют высвобождению формальдегида. Препарат особенно эффективен в отношении *E. coli*, других грамотрицательных бактерий, *S. aureus* и *Str. epidermidis*. Бактерии рода *Enterobacter* обычно устойчивы.

Показания

Инфекции мочевыводящих путей. Не являются препаратами первого ряда; показаны для поддерживающей терапии после эрадикации инфекции другими антибактериальными средствами.

Противопоказания

Гиперчувствительность, дегидратация, нарушение функции печени и почек (побочным про-

дуктом превращения метенамина является аммиак, поэтому противопоказанием является нарушение функции печени; употребление кислых продуктов может быть опасно при почечной недостаточности).

Не назначают во время беременности. Безопасность применения в период лактации и у детей младше 6 лет не установлена.

Побочные действия

Диспептические явления, боли в животе, стоматит, анорексия, поражение почек, альбуминурия, гематурия, кристаллурия, головная боль, липоидная пневмония, отеки, аллергические реакции, кожный зуд.

Высокие дозы (8 г/сутки в течение 3–4 недель) способны вызвать раздражение мочевого пузыря с болевым синдромом, дизурией, протеинурией и макрогематурией.

Взаимодействие с другими препаратами

Средства, ощелачивающие мочу, снижают эффективность (*антациды, ингибиторы карбоангидразы, бикарбонат натрия, тиазиды*).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Метенамин назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 г 2 раза в день, детям 6–12 лет — по 0,5–1 г 2 раза в день.

Метенамина манделат назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 г 4 раза в день, детям 6–12 лет — по 0,5 г 4 раза в день.

■ Канефрон

Канефрон Н (Canephron N)

Bionorica

Флакон 100 мл

Драже

Комбинированный растительный препарат (содержит траву золототысячника, корень любистока и листья розмарина) с антисептическим, противовоспалительным, спазмолитическим, антибактериальным и диуретическим действием.

Показания

Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, нефролитиаз. Возможно применение в качестве поддерживающей терапии после отмены антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Возможно применение во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки, грудным детям — по 10 капель 3 раза в день, детям 1–5 лет — по 15 капель 3 раза в день, старше 5 лет — по 1 драже или по 25 капель 3 раза в день.

Средства, применяемые в акушерстве и гинекологии

| | |
|---|-----|
| 70. Токолитические средства _____ | 505 |
| 71. Средства для стимуляции деятельности матки _____ | 510 |
| 72. Контрацептивы _____ | 515 |
| 73. Вагинальные средства _____ | 529 |

Глава 70

Токолитические средства

В числе основных причин невынашивания беременности называют хромосомные aberrации (до половины случаев ранних выкидышей) и бактериальную и вирусную инфекцию. Известно, что **метронидазол** снижает риск потери беременности у женщин с бактериальным вагинозом, но не оказывает эффекта при других причинах невынашивания. При гормональных нарушениях назначают соответствующую терапию: при генитальном инфантилизме и гипофункции яичников — **эстрогены** (см. также стр. 541), при недостаточной функции желтого тела — **прогестины** (см. стр. 544).

При угрозе преждевременных родов применяют средства, снижающие сократительную способность матки (токолитики). Препаратами первого ряда считают **β_2 -адреномиметики**; в настоящее время появился новый препарат — антагонист окситоциновых рецепторов **атосибан**, который может иметь преимущество за счет меньшего числа побочных действий. Для токолиза применяют также **магния сульфат** и блокатор кальциевых каналов **нифедипин** (они эффективны также при преэклампсии и эклампсии), спазмолитик **дротаверин** (применяют также в гинекологической практике для лечения дисменореи) и антагонист циклооксигеназы **индометацин** (назначают в I–II триместрах беременности; применение в III триместре ограничено из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода и переходящих нарушений функции почек).

Селективные β_2 -адреномиметики

Селективные агонисты β_2 -рецепторов тормозят сократимость гладкой мускулатуры матки и снижают интенсивность и частоту маточных сокращений, таким образом, в большинстве случаев прекращают преждевременные схватки и продлевает беременность до нормальных сроков.

Другие эффекты стимуляции β_2 -рецепторов включают расслабление гладкой мускулатуры бронхов (применение при бронхиальной астме см. стр. 395), снижение диастолического АД с увеличением пульсового давления, рефлекторную тахикардию и увеличение сердечного выброса. Метаболические эффекты включают увеличение секреции ренина с задержкой натрия, воды и кальция, что может вызвать перегрузку объемом и отек легких, гипергликемию, переходящую гипокалиемию, вызванную перемещением калия в клетки.

Внимание! Во избежание развития артериальной гипотензии пациентка должна находиться в положении на левом боку.

Показания (в акушерской практике)

- Подавление преждевременных схваток на догоспитальном этапе или при укорочении матки и/или раскрытии зева матки.
- В родах: торможение родовых схваток при острой внутриутробной асфиксии плода.
- Назначают для угнетения сократимости матки перед кесаревым сечением, поворотом плода из поперечного положения, при выпадении пуповины или осложненной родовой деятельности.
- Для длительного токолиза: профилактика преждевременных родов, подавление сокращения матки до, во время и после оперативного вмешательства на шейке (включая наложение циркулярных швов).

Противопоказания

Гиперчувствительность, преждевременная отслойка плаценты, маточное кровотечение (расширение сосудов усугубляет состояние), эндометрит, сердечно-сосудистые заболевания с тахикардией, артериальная гипертензия, тяжелые заболевания печени и почек, гипертиреоз, глаукома.

Не используют в I триместре беременности, а также если сохранение беременности может принести вред матери или плоду (преэклампсия и эклампсия, внутриутробная смерть плода, хориоамнионит, пороки развития плода, несовместимые с жизнью, отслойка плаценты, тяжелая задержка развития плода).

У больных сахарным диабетом требуется регулярный контроль гликемии.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия (незначительная у матери, редко — у плода), артериальная гипотензия (за счет расширения периферических сосудов), у *предрасположенных пациентов* — аритмия, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, кардиопатия, отек легких.

Со стороны дыхательной системы: парадоксальный бронхоспазм, раздражение слизистой рта и глотки.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, возбуждение, беспокойство, расстройство сна, покраснение лица, дистальный тремор (преимущественно кистей).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, потеря аппетита, атония кишечника.

Другие: гипергликемия, кетоацидоз (при сопутствующем сахарном диабете), повышение концентрации в крови жирных кислот, гипокалиемия, аллергические реакции (в том числе в виде затрудненного дыхания, эритемы и отека лица).

Со стороны новорожденного (редко): гипогликемия, ацидоз, кишечная непроходимость, гипокалиемия, артериальная гипотензия.

Предупреждение

Внимание! Применение β_2 -адреномиметиков с целью токолиза может осложниться развитием отека легких (встречается в 1–4 % случаев). Риск развития этого осложнения выше при многоплодной беременности и при одновременном применении глюкокортикоидов (назначают для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных). В случае развития отека легких (проявляется одышкой, затрудненным дыханием, появляются влажные хрипы) применение β_2 -адреномиметиков прекращают, налаживают ингаляцию увлажненного кислорода, назначают **фуросемид** внутривенно в дозе 1 мг/кг, осуществляют контроль диуреза и пульсоксиметрию.

Для снижения вероятности развития отека легких можно использовать для токолиза комбинированную терапию (**магния сульфат**, **нифедипин**). Некоторые руководства (в частности, *British National Formulary*) не рекомендуют переходить на прием β_2 -агонистов внутрь после проведения интенсивной терапии.

Контроль

Перед началом интенсивной терапии — ЭКГ для исключения патологии со стороны сердечно-сосудистой системы; в процессе лечения — гемодинамические показатели матери и плода.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременно принимаемые с β_2 -агонистами *симпатомиметики* и некоторые *средства для наркоза* (например, *фторотан*) увеличивают вероятность развития побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы.

При одновременном применении с *глюкокортикоидами* возможно повышение концентрации глюкозы в крови и снижение эффективности *инсулина* и *сахароснижающих препаратов*.

Неселективные β -блокаторы и β_2 -агонисты взаимно снижают эффективность при совместном приеме (в том числе возможно снижение эффективности глазных форм β -блокаторов).

β_2 -Агонисты потенцируют действие *ингибиторов MAO* и *трициклических антидепрессантов* (возможно, взаимно) и повышают риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сальбутамол повышает активность *стимуляторов ЦНС* и кардиотропность *гормонов щитовидной железы*. Возможно снижение содержания *дигоксина* в крови при совместном приеме.

Теофиллин и *эфедрин* потенцируют токсические эффекты **сальбутамола**; *кортикостероиды*, *ингибиторы синтеза простагландинов*, *трициклические антидепрессанты* и *ингибиторы MAO* повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений; *средства для ингаляционного наркоза* и *леводопа* — тяжелых желудочковых аритмий.

Не следует комбинировать **гексопреналин** с *антидепрессантами*, *препаратами кальция* и *витамином D₃*, а также *минералокортикоидами*.

■ Гексопреналин

Гинипрал (Gynipral)

Nucomed

Таблетки 0,5 мг
Р-р для инъекций 10 мкг/ампула 2 мл
Концентрат для инфузии
25 мкг/ампула 5 мл

Дозировка и применение

При угрозе и развитии преждевременных родов ▶

Вводят 10 мкг внутривенно медленно в 10 мл физиологического раствора в течение 5–10 мин, затем растворяют 10 мкг в 500 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы и вводят медленно со скоростью 0,3 мкг/мин.

Для длительного лечения скорость введения составляет 0,075 мкг/мин внутривенно капельно; при отсутствии рецидива маточных сокращений в течение 48 ч переходят на прием внутрь по 0,5 мг через каждые 3 ч, затем через каждые 4–6 ч.

■ Сальбутамол

Сальгим (Salgimum)

Фармавит

Таблетки 4 мг
0,1 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Дозировка и применение

При угрозе и развитии преждевременных родов ▶

Начальная скорость введения внутривенно составляет 10 мкг/мин. Дозу постепенно повышают с интервалом 10 мин до получения терапевтического эффекта или достижения максимальной дозы 45 мкг/мин.

Продолжают введение оптимальной дозы в течение 1 ч, затем постепенно снижают ее на 50 % в течение 6 ч и переходят на прием препарата внутрь по 4 мг через каждые 4 ч; в последующие дни — по 4 мг через каждые 6 ч. Первую таблетку принимают за 15–30 мин до прекращения внутривенной инфузии. Курс лечения может составлять 2 недели.

■ Тербуталин

Айронил (Aironyl)

SEDICO

Таблетки 2,5 мг

Бриканил (Bricanyl)

AstraZeneca

Таблетки 2,5 мг
0,05 % р-р для инъекций: ампула
1 мл

Дозировка и применение

При угрозе и развитии преждевременных родов ▶

Вводят по 0,25 мг подкожно через каждый 1 ч до достижения токолитического эффекта. Как только преждевременная родовая деятельность прекратится, переходят на прием препарата внутрь по 2,5–7,5 мг 4 раза в сутки; продолжают прием препарата до срока 36–37 недель.

При необходимости вводят препарат внутривенно со скоростью 5 мкг/мин, постепенно скорость введения увеличивают через каждые 20 мин на 2,5 мкг/мин до достижения терапевтического эффекта (редко требуется скорость инфузии 10 мкг/мин; максимальная скорость введения — 20 мкг/мин). По достижении эффекта продолжают инфузию с оптимальной скоростью в течение 1 ч, затем постепенно скорость введения снижают через каждые 20 мин на 2,5 мкг/мин до минимально эффективной, после чего переходят на прием препарата внутрь.

Для профилактики ▶

Назначают внутрь по 2,5–5 мг через каждые 4–6 ч; при повышении ЧСС у матери до 130 ударов в минуту увеличивают интервал между приемами. Можно использовать схему с титрованием дозы: принимают внутрь до повышения ЧСС у матери на 25 % от исходного уровня.

■ Фенотерол

Партусистен (Partusisten)

Boehringer

Таблетки 5 мг
Р-р для инфузии 0,5 мг/ампула
10 мл

Дозировка и применение

При угрозе и развитии преждевременных родов ▶

Для внутривенного применения растворяют 0,5 мг в 250–300 мл 5 % раствора глюкозы и вводят со скоростью 15–20 капель в минуту (50 мкг/мин) до угнетения сокращений матки. Максимальная скорость введения составляет 300 мкг/мин.

Внутрь принимают по 5 мг через каждые 2–3 ч; максимальная суточная доза — 40 мг.

Антагонисты окситоциновых рецепторов

■ Атосибан

Трактоцил (Tractocile)

Ferring

0,75 % р-р для инъекций: флакон
0,9 мл (6,75 мг)
0,75 % р-р для инфузии: флакон
5 мл

Антагонист окситоциновых рецепторов, снижает сократительную способность матки. Находит применение при противопоказаниях к применению β_2 -агонистов, в частности, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Показания

Угроза преждевременных родов (при неосложненной беременности в сроке от 24 до 33 недель).

Противопоказания

Преэклампсия и эклампсия, эндометрит, внутриутробная смерть плода, дородовое кровотечение,

предлежание плаценты, внутриутробная задержка развития плода с нарушением сердечного ритма плода, преждевременный разрыв околоплодных оболочек (до 30 недель) и другие ситуации, когда сохранение беременности может принести вред матери или плоду.

Побочные действия

Тошнота, рвота, тахикардия, слабость, приливы, гипергликемия, реакция в месте введения, *редко* — зуд, сыпь, лихорадка, бессонница.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в качестве начальной дозы 6,75 мг в течение 1 мин, затем налаживают инфузию со скоростью 18 мг/ч в течение 3 ч, затем 6 мг/ч в течение до 45 ч. Максимальная длительность лечения составляет 48 ч.

Другие токолитические средства

■ Дротаверин (но-шпа)

Миотропный спазмолитик, снижает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей, а также матки. Подробнее о препарате и формах выпуска см. стр. 35.

Показания

- Угроза преждевременных родов, спазм зева матки в родах, затяжное раскрытие зева, послеродовые схватки.
- Дисменорея.
- Профилактика спазма при проведении инструментальных методов исследования.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно применяют при артериальной гипотензии.

Побочные действия

Головокружение, сердцебиение, чувство жара, усиление потоотделения. При внутривенном введении возможно развитие коллапса, АВ блокады, появление сердечных аритмий, угнетение дыхательного центра.

Взаимодействие с другими препаратами:

Усиливает эффект других *спазмолитиков* (особенно *M-холиноблокаторов*) и гипотензивное действие *трициклических антидепрессантов*, *хинидина* и *новокаинамида*. Уменьшает спазмогенное действие *морфина* и противопаркинсоническое — *леводопы*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 40–80 мг 3 раза в день.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно и внутривенно по 2–4 мл 1–3 раза в день.

■ Магния сульфат

Кормагнезин (Cormagnesin)

Wogwag 10 и 20 % р-р для инъекций:
ампула 10 мл

Магния сульфат (Magnesii sulfas)

Многие производители 20 и 25 % р-ры для инъекций:
ампула 5 и 10 мл

Магний является кофактором многих ферментных систем и регулирует обменные процессы, нейрорхимическую передачу и мышечную возбудимость, являясь физиологическим антагонистом кальция, вытесняет его из мест связывания и препятствует его поступлению через пресинаптическую мембрану. Кроме того, блокирует высвобождение катехоламинов из надпочечников, приводя к дальнейшему расслаблению матки и периферической вазодилатации со снижением АД и усилением маточно-плацентарного кровотока. В больших дозах обладает противосудорожным действием.

Показания (в акушерской практике)

- Преэклампсия и эклампсия.
- Преждевременные роды (не является препаратом 1-го ряда).

Противопоказания

Блокада сердца, выраженное нарушение функции почек, миастения.

Не показано применение в качестве токолитика, если сохранение беременности наносит вред матери или плоду (кровотечение из половых путей неясного генеза, внутриутробная смерть плода, хориоамнионит, пороки развития плода, несовместимые с жизнью, отслойка плаценты, тяжелая задержка развития плода). К относительным противопоказаниям к применению в качестве токолитика относят страдание плода и расширение шейки матки более чем на 4–5 см.

Побочные действия

Нарушение сердечной проводимости, брадикардия, диплопия, чувство жара, потливость, гипотензия, тревога, слабость, ступор, одышка, рвота, полиурия.

У новорожденного могут наблюдаться депрессия дыхания и снижение мышечного тонуса.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Нагрузочная доза составляет 10 г (при тяжелой эклампсии можно ввести дополнительно 4 г внутривенно в течение 5–15 мин), затем вводят по 5 г через каждые 4 ч.

Внутривенно ▶

Нагрузочная доза составляет 4 г в течение 5–10 мин, затем налаживают постоянную внутривенную инфузию со скоростью 1 г/ч в течение не менее 24 ч после эпизода последних судорог. При ухудшении состояния и возобновлении судорог дополнительно вводят болюсно 2 г.

Титровать дозу следует, поддерживая терапевтическую концентрацию в плазме 4–8 мг/дл (3,3–6,6 мэкв/л). При проявлениях токсичности магния (исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса, тошнота, гиперемия лица, диплопия, смазанность речи) вводят внутривенно **соли кальция** (глюконат или хлорид). Наблюдают также за АД, состоянием дыхания и диурезом.

■ Нифедипин

Блокатор кальциевых каналов, применяют для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (подробнее о препарате и формах выпуска см. стр. 278). Кроме того, было установлено, что нифедипин обладает токолитической активностью и не оказывает отрицательного влияния на плод. Угнетение сократительной деятельности матки связано с торможением поступления ионов кальция в клетки; нифедипин также уменьшает маточное, а также системное и легочное сосудистое сопротивление.

Показания (в акушерской практике)

- Угроза и развитие преждевременных родов.
- Преэклампсия и эклампсия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, гипогликемия, острый гепатит и/или печеночная недостаточность.

Побочные действия

Приливы жара, головная боль (10–15 %), головокружение, тошнота.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует эффект *магнезии сульфата* (гипотензия, угнетение дыхания). Не рекомендуют комбинировать с другими токолитическими средствами.

Дозировка и применение

При угрозе и развитии преждевременных родов ▶

Начальная доза — по 10 мг под язык через каждые 15–20 мин до достижения токолитического эффекта или общей дозы 40 мг. Поддерживающая доза внутрь — по 10 мг через каждые 6 ч в течение нескольких суток.

При проведении активной токолитической терапии назначают по 20 мг внутрь через каждые 6–8 ч,

можно уменьшить интервал между приемами до 4 ч (если нет артериальной гипотензии).

■ Индометацин

Нестероидное противовоспалительное средство (подробнее о препарате и формах выпуска см. стр. 28). Хотя ингибиторы простагландинсинтетазы являются эффективными токолитиками, в настоящее время их используют как препараты 2-го ряда, когда традиционная токолитическая терапия неэффективна или противопоказана.

Показания (в акушерской практике)

Угроза и развитие преждевременных родов.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелое нарушение функции печени и почек, геморрагические диатезы, ситуации, когда сохранение беременности может принести вред матери или плоду (преэклампсия и эклампсия, внутриутробная смерть плода, хориоамнионит, пороки развития плода, несовместимые с жизнью, отслойка плаценты, тяжелая задержка развития плода).

Побочные действия

Диспептические расстройства, усугубление имеющихся психических расстройств, депрессии, а также течения эпилепсии и паркинсонизма. Применение ректальных свечей может вызвать раздражение и эрозивное поражение слизистой прямой кишки.

Способен вызвать уменьшение объема околоплодных вод (спустя 1–2 дня после отмены препарата объем околоплодных вод восстанавливается), сужение артериального протока у плода (в сроке более 32 недель; это сужение подвергается обратному развитию спустя 24 ч после отмены препарата).

Повышает риск послеродового кровотечения, поэтому избегают применения в позднем сроке беременности.

Контроль

Непрерывный фетомониторинг (контроль артериального протока плода), ежедневная оценка объема околоплодных вод при помощи УЗИ.

Дозировка и применение

Ректальные свечи при начавшихся преждевременных родах предпочтительнее приема внутрь из-за нередкого сопутствующего замедленного опорожнения желудка.

Начальная доза 100 мг (в виде ректальной свечи), поддерживающая — по 50 мг через каждые 8 ч в течение не более 48 ч.

Внутрь назначают по 25 мг 2 раза в день (при необходимости дозу увеличивают вдвое), курс лечения — 10–12 суток.

Глава 71

Средства для стимуляции деятельности матки

Для вызывания аборта, стимуляции родов и уменьшения кровопотери в послеродовом периоде применяют **окситоцин**, алкалоиды спорыньи (**метилэргометрин**) и **простагландины**.

Для медицинского прерывания беременности применяют **простагландины**. Предварительный прием **мифепристона** усиливает процесс медицинского аборта, ускоряет его время, а также усиливает чувствительность матки к простагландинам.

■ Окситоцин

Окситоцин (Oxytocin)

| | |
|----------------------|---------------------------------------|
| Многие производители | Р-р для инъекций 2 МЕ/ампула 1 и 2 мл |
| | Р-р для инъекций 5 МЕ/ампула 1 мл |

Синтетический аналог гормона задней доли гипофиза. Избирательно стимулирует частоту и силу маточных сокращений, причем чувствительность миометрии к окситоцину увеличивается с повышением срока беременности и резко возрастает перед родами. Эффект в значительной степени зависит от плотности окситоциновых рецепторов в миометрии.

Не содержит вазопрессина, однако в больших дозах вызывает антидиуретический эффект.

Внимание! При применении окситоцина для вызывания или стимуляции родов описаны случаи материнской смертности от артериальной гипертензии, кровоизлияния в мозг и разрыва матки, а также гибели ребенка вследствие родовой черепно-мозговой травмы.

Показания

- Возбуждение родовой деятельности при перенесенной беременности.
- Стимуляция родовой деятельности при преждевременном отхождении околоплодных вод, при первичной или вторичной родовой слабости.
- Кесарево сечение (после извлечения ребенка).
- Ведение родов в тазовом предлежании.
- Гипотония матки в послеродовом периоде или после аборта в большом сроке.
- вспомогательное средство при неполном аборте или аборте в ходу.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Все противопоказания к родоразрешению через естественные родовые пути: тяжелая сопутствующая патология, несоответствие размеров таза и головы плода, нестабильное или аномальное положение

плода (неполное ягодичное), экстренная акушерская ситуация, когда хирургическое вмешательство предпочтительнее для матери и плода (например, страдание плода, преэклампсия и эклампсия), выпадение пуповины, предлежание плаценты, инвазивная карцинома матки, активный генитальный герпес.

- Преждевременные роды.
- Предрасположенность к разрыву матки (в т. ч. многократные или травматические роды, кесарево сечение в анамнезе, рубец на матке после миомэктомии).

Осторожно применяют при выполнении регионарной анестезии (из-за риска потенцирования действия симпатомиметических аминов, добавляемых к раствору местного анестетика).

При назначении больших доз окситоцина в послеродовом периоде грудное вскармливание следует прекратить и воздерживаться от него все время лечения и еще один день.

Побочные действия

Со стороны матери: тошнота, рвота, сердечная аритмия, брадикардия, артериальная гипотензия при струйном введении, маточно-плацентарная недостаточность, водная интоксикация и гипонатриемия с судорогами и комой (окситоцин вызывает избыточную реабсорбцию воды, чаще при длительной инфузии высоких доз), смерть вследствие развития артериальной гипертензии и субарахноидального кровоизлияния, аллергические реакции (в т. ч. анафилаксия), бронхоспазм.

При гиперстимуляции матки возможен ее разрыв. Передозировка может привести к эмболии околоплодными водами.

Со стороны плода и новорожденного: брадикардия, желудочная экстрасистолия и другие аритмии, гипоксия и гиперкапния, поражение ЦНС (из-за сокращений матки), желтуха.

Предупреждение

Введение экзогенного окситоцина подавляет выработку собственного окситоцина, поэтому начав терапию окситоцином, не следует ее прекращать.

Контроль

Частота маточных сокращений у матери и сердцебиение плода.

Взаимодействие с другими препаратами

Не следует применять окситоцин в ближайшие 6 ч после использования *вагинальных простагландинов*.

При сочетании с *циклопропаном* и *фторотаном* возможна артериальная гипотензия, синусовая брадикардия и развитие патологического атриовентрикулярного ритма у матери; при одновременном использовании *вазоконстрикторов* (в т. ч. как компонента регионарной анестезии) может развиться тяжелая артериальная гипертензия.

Дозировка и применение

После внутримышечного введения действие начинается через 3–5 мин и продолжается в течение 2–3 ч, после внутривенного начинается практически сразу, затем эффект постепенно снижается в течение 1 ч. Из-за риска развития гипонатриемии в качестве инфузионной среды целесообразно использовать солевой раствор (натрия хлорид или Рингер-лактат).

В предродовом периоде ▶

Для возбуждения родов и стимуляции родовой деятельности рекомендуют применять только внутривенно.

Растворяют 10 МЕ в 1000 мл или 5 МЕ в 500 мл 0,9 % натрия хлорида или Рингер-лактата (до концентрации 0,01 МЕ/мл). Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,001–0,002 МЕ/мин; дозу повышают не более чем на 0,001–0,002 МЕ/мин через каждые 15–30 мин до установления нормальных маточных сокращений (3–4 сокращения в течение 10 мин). Обычная доза составляет 0,012 МЕ/мин; максимальная скорость введения не должна превышать 0,02 МЕ/мин. При появлении признаков страдания плода или гипертонуса матки инфузию немедленно прекращают.

При операции кесарева сечения ▶

Налаживают медленную внутривенную инфузию 5 МЕ сразу после извлечения ребенка.

В послеродовом периоде ▶

Для профилактики послеродового кровотечения налаживают медленную внутривенную инфузию 5 МЕ (если для возбуждения или стимуляции родов проводили инфузию окситоцина, скорость введения в 3-м периоде родов следует увеличить). После рождения плаценты можно ввести внутримышечно 10 МЕ.

Для лечения послеродового кровотечения растворяют 10 МЕ (в тяжелых случаях до 40 МЕ) в 1000 мл раствора и начинают инфузию со скоростью 0,01–0,02 МЕ/мин (20–40 капель/мин) до купирования гипотонии матки. Избегают быстрого внутривенного введения.

При неполном аборте ▶

При отсутствии возможности и необходимости сохранения беременности растворяют 10 МЕ в 500 мл раствора и начинают инфузию со скоростью 0,01–0,02 МЕ/мин (20–40 капель/мин).

■ Карбетоцин

Пабал (Pabal)

Ferring Р-р для инъекций 100 мкг/ампула 1 мл

Синтетический аналог окситоцина более продолжительного, чем окситоцин, действия.

Показания

Профилактика атонии матки после операции кесарева сечения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, преэклампсия и эклампсия, эпилепсия, нарушение функции почек и печени.

Осторожно назначают при гипонатриемии, сердечно-сосудистых заболеваниях у матери (избегают применения при тяжелых), бронхиальной астме, мигрени.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, металлический вкус во рту, приливы, артериальная гипотензия, тахикардия, потливость, боли в грудной клетке, одышка, головная боль, тремор, головокружение, анемия, озноб, ощущение жара, сыпь.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят однократно в дозе 100 мкг как можно раньше после извлечения ребенка, желателно до отделения плаценты.

■ Метилэргометрин

Метилэргобревин (Methylegobrevin)

Hemofarm Р-р внутрь 0,25 мг/мл: флакон 10 мл
0,01 и 0,02 % р-р для инъекций:
ампула 1 мл

Метилэргометрин (Methylegometrine)

Многие производители 0,02 % р-р для инъекций: ампула
1 мл

Синтетическое производное эргометрина — натурального алкалоида спорыньи. Возбуждает α -адренорецепторы, повышает тонус и увеличивает частоту сокращений матки; в меньшей степени суживает периферические сосуды.

Оказывает успокаивающее действие на ЦНС, угнетает сосудодвигательный центр, подавляет сосудосуживающие рефлексы, стимулирует центр *n. vagus* и рвотный центр. Кроме того, тормозит продукцию пролактина и выработку молока.

Показания

- Раннее послеродовое, послеабортное и послеоперационное кровотечение (после кесарева сечения, миомэктомии), кровотечение после ручного отделения последа.
- Стимуляция родовой деятельности.
- Кесарево сечение (после извлечения ребенка).
- Вспомогательное средство при спонтанном и медицинском аборте.
- Замедленная инволюция матки, лохиометра.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, 1-й и 2-й периоды родов до появления головки плода, артериальная гипертензия, нефропатия, сепсис.

Осторожно применяют при стенозе митрального клапана, окклюзии сосудов, сепсисе, патологии печени и почек.

Не применяют в период лактации.

Побочные действия

Боли в животе, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, потливость, артериальная гипертензия, тахи- или брадикардия, спазм периферических сосудов, снижение лактации, аллергические реакции.

При длительном применении возможно проявление эрготизма: сужение периферических сосудов и нарушение трофики тканей, психические расстройства.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает сосудосуживающее действие *адреномиметиков* и других *производных спорыньи*.

Сочетание с *дофамином* может вызвать гангрену конечности.

Фторотан снижает терапевтический эффект эргометрина, *окситоцин* усиливает его.

Дозировка и применение

Внутримышечно, внутривенно ▶

При гипотоническом кровотечении вводят 0,2 мг внутримышечно или 0,1–0,2 мг внутривенно, возможно повторное введение через 2 ч.

При активном ведении 2-го периода родов вводят внутривенно 0,1–0,2 мг после появления передней части плеча, но не позднее рождения ребенка.

При родах в условиях общего обезболивания вводят 0,1–0,2 мг.

Во время кесарева сечения вводят после извлечения ребенка 0,05–0,1 мг внутривенно или 0,2 мг внутримышечно.

При абортках после расширения канала шейки матки вводят внутривенно 0,1–0,2 мг, при спонтанном аборте — 0,05–0,1 мг.

Внутрь ▶

Для лечения субинволюции матки, лохиометры и послеродовых кровотечений назначают по 0,125–0,25 мг до 3 раз в день в течение 2–7 суток.

Простагландины

■ Динопростон (простагландин E₂)

Препидил (Prepidil)

Pfizer Гель эндоцервикальный 0,5 мг/шприц 3 г

Простин E₂ (Prostin E₂)

Pfizer Гель вагинальный 1 мг/шприц 3 г
1 % р-р для инъекций: ампула 0,75 мг

Простенонгель (Prostenongel)

Kevelt Гель эндоцервикальный 1 мг/шприц 3,3 г

Динопростон является натуральной формой простагландина E₂; стимулирует гладкую мускулатуру матки и ЖКТ, в большей дозе — гладкую мускулатуру артериол.

При эндоцервикальном применении способствует созреванию шейки матки в родах и стимулирует сокращения гладкой мускулатуры, улучшает крово-

снабжение матки. Внутривенно применяют редко из-за наличия более безопасных препаратов.

Показания

Эндоцервикальный гель: применяют для созревания шейки матки в родах.

Вагинальный крем: индукция родов до вскрытия плодного пузыря.

Парентерально: индукция и стимуляция родов при доношенной или почти доношенной беременности, изгнание плода при его внутриутробной гибели, медицинский аборт, неполный аборт, пузырный занос.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Все противопоказания к родоразрешению через естественные родовые пути: тяжелая сопутствующая патология, несоответствие размеров таза и головы плода, аномальное положение плода или неправильное предлежание (неполное ягодичное), экстренная акушерская ситуация, когда хирургическое вмешательство предпочтительнее для матери и плода (например, страдание плода или преэклампсия и эклампсия), выпадение пуповины, предлежание плаценты или сосудов, инвазивная карцинома матки, активный генитальный герпес, инфекция нижних отделов половых путей.
- Предрасположенность к разрыву матки (в т. ч. многократные или травматические роды, кесарево сечение в анамнезе, рубец после миомэктомии в полости матки).
- Кровотечение из половых путей во время беременности неясного генеза.

Осторожно применяют при бронхиальной астме, глаукоме, артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, эпилепсии, а также нарушении функции почек и печени.

Побочные действия

Чаще развиваются при парентеральном применении.

Со стороны матери: тошнота, рвота, диарея, гиперактивность матки, головная боль, головокружение, раздражение в месте применения, приливы, лейкоцитоз.

Со стороны плода: изменение частоты сердечных сокращений, сердечная аритмия, страдание плода, асфиксия.

Взаимодействие с другими препаратами

Потенцирует действие *окситоцина*; избегают одновременного применения.

Дозировка и применение

Гель эндоцервикальный ▶

Для подготовки шейки матки к родам содержащее шприца (0,5 мг) вводят в цервикальный канал сразу ниже уровня внутреннего зева.

Гель вагинальный ▶

Для вызывания родов содержимое шприца (1 мг) вводят в цервикальный канал сразу ниже уровня внутреннего зева. При недостаточном эффекте от первой дозы повторяют введение 1 мг через 6 ч, при отсутствии эффекта от первого введения — 2 мг. Максимальная суточная доза — 3 введения (1,5 мг динопростона).

Внутривенно ▶

Препарат для инъекций разводят до концентрации 1,5 мкг/мл (0,75 мл 1 % раствора в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). Начальная скорость введения составляет 0,25 мкг/мин, при недостаточном эффекте через 30 мин скорость введения можно увеличить до 0,5 мкг/мин. В отдельных случаях может потребоваться доза до 2 мкг/мин, но при этом повышается риск развития побочных действий.

При возникновении гипертонуса матки инфузию прекращают до нормализации состояния женщины и плода, затем возобновляют ее в дозе 50 % от предыдущей.

■ Динопрост (простагландин F₂ альфа)**Простин F₂ альфа (Prostin F₂ alpha)**

Pfizer Р-р для инъекций 5 мг/ампула 1 мл

Энзапрост F (Enzaprost F)

Chinoïn Р-р для инъекций 5 мг/ампула 1 мл

Оказывает выраженное стимулирующее действие на миометрий в любые сроки беременности и при любой степени раскрытия шейки матки. Кроме того, повышает содержание в крови ацетилхолина, активирует аденилатциклазу и стимулирует моторику ЖКТ. В больших дозах снижает артериальное давление.

Показания

Прерывание беременности в любые сроки, стимуляция родовой деятельности.

Предупреждение

Если после введения динопроста добиться завершения аборта не удалось (что случается в 20 % случаев), следует предпринять другие меры для завершения аборта.

Противопоказания

Наличие рубцов на матке, несоответствие размеров таза и плода, бронхиальная астма, глаукома, эпилепсия, заболевания печени, почек, крови, язвенный колит, патология сердечно-сосудистой системы, серповидно-клеточная анемия.

Осторожно назначают при бронхите, туберкулезе, пороках развития и миоматозе матки.

Побочные действия

Боли в животе, тошнота, рвота, диарея, тахикардия, бронхоспазм, нестабильность артериального давления, потливость, аллергические реакции, повы-

шение температуры тела (до 50 % случаев; следует дифференцировать от послеродового эндометрита).

Дозировка и применение

Экстра- и интраамниально, внутривлагалищно ▶

Для прерывания беременности в сроке менее 15 недель назначают экстраамниально (через катетер в полости матки). В сроке 0–6 недель доза составляет 3–5 мг, 7–14 недель — 5 мг и еще 5 мг через 5–6 ч.

В сроке беременности более 15 недель вводят интраамниально (после отсасывания не менее 1 мл околоплодной жидкости и отсутствия в ней примеси крови) 25 мг (до 40 мг) однократно. При отсутствии эффекта при невоскрывшемся околоплодном пузыре вводят через 8–12 ч еще 10–40 мг. Не рекомендуют применять динопрост более 2 дней.

Внутривенно ▶

Вводят капельно со скоростью 2,5 мкг/мин в течение 30 мин, затем при необходимости дозу повышают на 2,5 мкг/мин до установления регулярных схваток. Обычная скорость введения составляет 9–15 мкг/мин, максимальная скорость — 25 мкг/мин. При слабости родовой деятельности общая доза составляет 1–5 мг.

В случае развития гипертонуса матки или страдания плода введение препарата прекращают до нормализации состояния женщины и плода, затем при необходимости введение продолжают в уменьшенной дозе.

При отсутствии эффекта от применения динопроста в течение 12–24 ч введение прекращают.

■ Карбопрост**Гемабат (Hemabate)**

Pfizer Р-р для инъекций 250 мкг/ампула 1 мл

Аналог простагландина F_{2α}, оказывает выраженное стимулирующее действие на миометрий, повышает содержание в крови ацетилхолина, активирует аденилатциклазу и стимулирует моторику ЖКТ.

Показания

- Прерывание беременности в любые сроки, стимуляция родовой деятельности.
- Гипотоническое послеродовое кровотечение (при неэффективности окситоцина и алкалоидов спорыньи).

Предупреждение

Если после введения карбопроста аборт не начался или не завершился (что случается в 20 % случаев), следует предпринять другие меры для завершения аборта.

Противопоказания

Инфекции тазовых органов, заболевания сердца, почек, печени и легких.

Осторожно применяют при глаукоме, бронхиальной астме, артериальной гипертензии и гипотензии, анемии, желтухе, эпилепсии, при наличии рубцов на матке.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, приливы, гипертермия (до 12 % случаев), которую следует дифференцировать от послеродового эндометрита, бронхоспазм, *редко* — повышение артериального давления, одышка, отек легких, головная боль, потливость, слабость, коллапс, боль в месте инъекции.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

У большинства пациентов достаточно одной инъекции в дозе 250 мкг. При необходимости введение повторяют через 1,5–3,5 ч и увеличивают разовую дозу до 500 мкг.

При использовании препарата для вызывания аборта не следует вводить более 12 мг и применять препарат свыше 2 суток.

Максимальная общая доза для остановки послеродового кровотечения — 2 мг (8 доз).

■ Гемепрост

Гемепрост (Gemeprost)

Sanofi-Aventis Маточное кольцо (вставка) 1 мг

При вагинальном применении вызывает смягчение и расширение шейки матки, что используют перед медицинским абортom, особенно у женщин с первой беременностью.

Показания

Прерывание беременности в I и II триместрах беременности.

Противопоказания

Кровотечение из половых путей неясной этиологии.

Побочные действия

Вагинальная кровоточивость, боли внизу живота, тошнота, рвота, головная боль, мышечная слабость, приливы, озноб, боли в спине, одышка, боли в грудной клетке, сердцебиение, незначительная гипертермия.

Описано также развитие разрыва матки (у многоплодных женщин, после оперативных вмешательств на матке, а также после применения окситоцина), артериальной гипотензии, острого инфаркта миокарда.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Для расширения и смягчения шейки матки в I триместре беременности вставляют 1 мг в задний свод за 3 ч до операции.

Во II триместре вставляют 1 мг в задний свод влагалища через каждые 3 ч, максимально до 5 раз. При необходимости повторяют курс через 24 ч (пос-

ле начала лечения). При отсутствии эффекта беременность следует прервать другим способом.

При необходимости изгнания мертвого плода во II триместре беременности вставляют 1 мг в задний свод влагалища через каждые 3 ч, максимально до 5 раз. Тщательно следят за развитием коагулопатии.

Антипрогестероновые средства

■ Мифепристон

Гинестрил (Gynestril)

Мир-Фарм Таблетки 50 мг

Мифегин (Mifegyne)

Ежелгуп Таблетки 200 мг

Мифепристон (Mifepristone)

Многие Таблетки 50 и 200 мг

производители

Пенкрофтон (Pencrofton)

Пенкрофт Фарма Таблетки 200 мг

Синтетический норстероид, антагонист прогестероновых и глюкокортикоидных рецепторов, повышает чувствительность миометрия к действию простагландинов и расслабляет шейку матки. Представлен в качестве альтернативы другим способам прерывания беременности.

Применение при лейомиоме может как тормозить рост опухоли, так и уменьшать размеры миоматозных узлов и матки.

Показания

- Прерывание беременности в раннем сроке (до 42 дней аменореи)*.
- Расширение шейки матки перед хирургическим абортom в сроке до 84-го дня гестации.
- Индукция родов при доношенной беременности.
- Лейомиома матки (размером до 12 недель беременности).

Применение мифепристона с целью посткоитальной контрацепции см. стр. 521.

Противопоказания

Тяжелая бронхиальная астма, подозрение на внематочную беременность (в т. ч. беременность, возникшая на фоне применения оральных контрацептивов и внутриматочных средств), хроническая надпочечниковая недостаточность или длительный прием кортикостероидов, порфирия, инфекция половых путей.

Осторожно применяют при геморрагических диатезах и проведении антикоагулянтной терапии, эндокардите в анамнезе и наличии искусственных клапанов сердца, у курящих женщин старше 35 лет (повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений), при недостаточности функции почек и печени.

Не применяют в период лактации.

* В Британском Национальном Формуляре (2008) описано применение в сроке до 63 дней гестации и до 24 недель в комбинации с простагландинами (**гемепростом** или **мизопростолом**).

Побочные действия

Кровотечение из половых путей (иногда тяжелое), боли в животе, тошнота и рвота, боли внизу живота, головная боль, диарея. Бывает необходимо применение **анальгетиков** (не аспирин и НПВС; см. стр. 13) и **противорвотных средств** (см. стр. 106).

Редко — артериальная гипотензия, обморок.

Взаимодействие с другими препаратами

При применении в комбинации с *гемепростом* следует наблюдать за пациентом в течение 6 ч из-за риска развития артериальной гипотензии.

Не назначают мифепристон с *аспирином* и другими *НПВС* из-за возможного снижения эффективности мифепристона.

При одновременном приеме *глюкокортикоидов* следует увеличить их дозу.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для прерывания беременности в раннем сроке назначают 600 мг (женщина должна принять препарат в присутствии доктора и оставаться под наблюдением медперсонала еще в течение, как минимум, 2 ч). Через 36–48 ч следует сделать УЗИ, через 8–14 дней — клиническое обследование и повторное УЗИ матки. При отсутствии эффекта на 14-й день (прогрессирование беременности) проводят вакуум-аспирацию с последующим гистологическим исследованием материала.

В качестве альтернативы, если через 36–48 ч аборт полностью не завершился, можно применять **гемепрост** 1 мг интравагинально или принять **мизопростол** 400 мкг внутрь.

Для расширения и смягчения шейки матки перед механическим расширением принимают в дозе 200 мг однократно за 36–48 ч перед операцией.

При необходимости изгнания мертвого плода назначают в дозе 600 мг/сут в течение 2 дней под тщательным врачебным контролем. Если изгнание плода не произошло в течение 72 ч, избирают другой способ.

Для индукции родов при доношенной беременности принимают однократно 200 мг. Через 48–72 ч проводят оценку состояния родовых путей и при необходимости назначают **простагландины** или **окситоцин**. Не применяют по этому показанию при гестозе тяжелой степени, преэклампсии и эклампсии, недоношенной или переношенной беременности, при несоответствии размеров таза матери и головки плода, аномальном положении плода, кровянистых выделениях во время беременности из половых путей неуточненной этиологии.

При лейомиоме матки назначают 50 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Не применяют по этому показанию при размерах матки более 12 недель беременности и субмукозном расположении узлов.

Глава 72

Контрацептивы

Нет контрацептивного метода со 100 % эффективностью предупреждения беременности, полностью лишённого побочных действий и целиком подходящего всем парам. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, поэтому «наилучший» метод тот, которым партнеры будут успешно пользоваться в течение длительного времени.

В настоящее время разделяют следующие методы контрацепции:

- ✓ естественные (воздержание в «опасные» с фертильной точки зрения дни, прерванный половой акт);
- ✓ гормональные;
- ✓ внутриматочные;
- ✓ барьерные — физические и химические;
- ✓ хирургические.

Гормональная контрацепция

Гормональная контрацепция — один из самых эффективных способов контрацепции (теоретическая эффективность приближается к 100 %), и при этом она является обратимой. С целью гормональной контрацепции применяют оральные контрацептивы, гормональные имплантаты и инъекции, а также гормональное влагалищное кольцо. Прогестерон-содержащие внутриматочные средства см. стр. 525.

Оральные контрацептивы (ОК)

В настоящее время используют комбинированные ОК (комбинации синтетического эстрогена и прогестина или эстрогена и антиандрогена) или чисто прогестиновые препараты. Основной механизм действия комбинированных ОК состоит в подавлении секреции гипоталамо-питуитарных гонадотропинов, особенно овуляторного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ), что подавляет овуляцию. Кроме того, ОК вызывают структурные изменения цервикальной слизи, затрудняя проникновение сперматозоидов, подавляют готовность эндометрия к имплантации, изменяют перистальтику и секрецию фаллопиевых труб и препятствуют продвижению гамет.

В качестве синтетического эстрогена используют **этинилэстрадиол (ЕЕ)**. По количеству эстрогена выделяют:

- ✓ высокодозовые ОК — 50 мкг ЕЕ;
- ✓ низкодозовые ОК — 30–40 мкг ЕЕ;
- ✓ микродозовые ОК — 20 мкг ЕЕ.

В целом, полагают, что снижение дозы этинилэстрадиола уменьшает выраженность побочных действий. Препараты с высоким содержанием ЕЕ (*Нон-Овлон*, *Овидон*) рекомендуют использовать для лечения различных заболеваний (см. стр. 541), ис-

пользуя контрацептивный эффект как вторичный.

Прогестины, входящие в состав ОК, различаются по андрогенному эффекту. Наибольшее вирилизующее действие оказывают **норэтистерон**, **норэтистерона ацетат**, **этинодиола диацетат**; меньшее — **норгестрел**, **левоноргестрел**, **линестренол**. **Дезогестрел**, **гестоден** и **норгестимат** практически не оказывают андрогенного действия и не влияют на липидный и углеводный обмен и систему гемостаза. Из новых прогестинов **диеногест** показал умеренный антиандрогенный эффект и положительное влияние на липидный обмен, **дроспиренон** (производное спиронолактона) — умеренный антиандрогенный эффект и антиминералокортикоидное действие (уменьшает задержку жидкости в организме).

Препараты, содержащие **гестоден**, **дезогестрел**, **диеногест** и **дроспиренон**, имеют преимущество у пациенток, у которых отмечались побочные действия при приеме других прогестинов (акне, головная боль, депрессия, прибавка веса, симптомы со стороны молочных желез, «прорывные» кровотечения).

Препараты делают также на монофазные (одна комбинация доз в течение 21 дня), двухфазные (одна комбинация доз в течение 10 дней и другая комбинация в течение последующих 11 дней) и многофазные, или трициклические. Большинство препаратов можно приобрести в упаковках, рассчитанных на цикл в 21 или 28 дней. Последний вариант содержит в дополнительные 7 дней инертные ингредиенты или препараты железа.

Чисто прогестиновые препараты (так называемые «мини-пили») предупреждают беременность вследствие изменений вязкости цервикальной слизи и подавления секреторного превращения эндометрия. У некоторых женщин прогестиновые препараты подавляют овуляцию. Отсутствие постоянного подавления овуляции обуславливает несколько более высокую частоту наступления беременности при приеме «мини-пилей» по сравнению с комбинированными ОК. Их следует принимать ежедневно 365 дней в году в одно и то же время (в отличие от комбинированных ОК, задержка с приемом «мини-пилей» даже на 3 ч приводит к снижению контрацептивного эффекта; за исключением *Чарозетты*). Учитывая, что максимум действия развивается спустя 4–5 ч после приема «мини-пилей», их рекомендуют принимать ежедневно в 18⁰⁰–19⁰⁰.

Из-за отсутствия эстрогенного компонента «мини-пили» в меньшей степени влияют на углеводный и липидный обмен; их допустимо принимать женщинам старше 35 лет, курящим, при сопутствующей артериальной гипертензии, сахарном диабете, мигрени, а также во время лактации. Они противопоказаны во время беременности и в период полового созревания.

Препараты, применяемые в качестве оральных контрацептивов, представлены в таблицах 72–1, 72–2, 72–3, 72–4 и 72–5.

EE — этинилэстрадиол; GEST — гестоден, DESO — дезогестрел, LNG — левоноргестрел, EDDA — этинодиола диацетат, NORG — норгестимат, AM — ацетомепрегенол, NESА — норэтистерона ацетат.

Показания

Гормональная контрацепция.

ОК назначают также при дисфункциональных маточных кровотечениях, эндокринном бесплодии, предменструальном синдроме, дисменорее и мастопатии. Потенциальные факторы риска и положительные эффекты при использовании оральных контрацептивов представлены в таблице 72–6.

Комбинированные ОК с антиандрогенами назначают при гиперандрогении. Умеренным антиандрогенным эффектом обладает также *Ярина*.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания для оральной контрацепции перечислены в таблице 72–7, относительные — в таблице 72–8. При назначении препарата крайне важен тщательный отбор пациентов. Необходимо собрать полный анамнез, в т. ч. семейный, а также произвести физикальное обследование, включая осмотр тазовых органов. При наличии потенциальных факторов риска необходимы уточняющие лабораторные исследования.

Побочные действия

Чаще всего встречаются межменструальные кровотечения и кровянистые выделения, так как гормоны, особенно эстроген, не в состоянии сохранять эндометрий в течение полного 21-дневного цикла. Они также могут быть следствием гормонального лечения по поводу другого заболевания, пропуска приема очередной таблетки, а также приема таблеток в разное время суток. Изредка кровотечение и кровянистые выделения могут быть следствием взаимодействия лекарственных средств из-за изменения активности печеночных ферментов. В этих случаях необходимо успокоить женщину, призвать ее тщательно следить за правильностью приема препарата или же заменить его на ОК с более высоким содержанием эстрогена.

Может наблюдаться задержка менструаций. В этом случае важно исключить беременность. При отсутствии беременности можно надеяться, что в последующих циклах нормальные менструации восстановятся.

Кроме того, возможны тошнота, болезненность молочных желез, задержка жидкости, увеличение веса, изменения психики, бессонница и другие симптомы. Они проявляются, как правило, в первые 2–3 цикла приема ОК, и их значительно можно уменьшить применением ОК с содержанием небольших доз гормонов. Они также легко поддаются симптоматическому лечению.

Потенциальный риск при приеме ОК включает тромбозомболические нарушения, тромбоз флебит глу-

Таблица 72–1. Монофазные гормональные контрацептивы (представлены по мере повышения дозы эстрогена)

| Название | Производитель | Эстроген | Прогестин |
|-------------------|----------------|-----------|------------------|
| Джес | Schering | EE 20 мкг | Дроспиренон 3 мг |
| Линдинет 20 | Gedeon Richter | EE 20 мкг | GEST 75 мкг |
| Логест | Schering | EE 20 мкг | GEST 75 мкг |
| Мерсилон | Organon | EE 20 мкг | DESO 150 мкг |
| Новинет | Gedeon Richter | EE 20 мкг | DESO 150 мкг |
| Марвелон | Organon | EE 30 мкг | DESO 150 мкг |
| Регулон | Gedeon Richter | EE 30 мкг | DESO 150 мкг |
| Минизистон | Schering | EE 30 мкг | LNG 125 мкг |
| Минизистон 20 фем | Schering | EE 20 мкг | LNG 100 мкг |
| Микрогинон | Schering | EE 30 мкг | LNG 150 мкг |
| Ригевидон | Gedeon Richter | EE 30 мкг | LNG 150 мкг |
| Гинелея | Chemo Iberica | EE 30 мкг | GEST 75 мкг |
| Линдинет 30 | Gedeon Richter | EE 30 мкг | GEST 75 мкг |
| Фемоден | Schering | EE 30 мкг | GEST 75 мкг |
| Жанин | Schering | EE 30 мкг | Диеногест 2 мг |
| Ярина | Schering | EE 30 мкг | Дроспиренон 3 мг |
| Силест | Janssen-Cilag | EE 35 мкг | NORG 250 мкг |
| Эгестренол | Биореактор | EE 40 мкг | AM 800 мкг |
| Нон-Овлон | Schering | EE 50 мкг | NESA 1 мг |
| Овидон | Gedeon Richter | EE 50 мкг | LNG 250 мкг |

Таблица 72–2. Двухфазные гормональные контрацептивы

| Название | Производитель | Компоненты | 1-я часть цикла (11 дней) | 2-я часть цикла (10 дней) |
|----------|----------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| Антеовин | Gedeon Richter | EE LNG | 50 мкг 50 мкг | 50 мкг 125 мкг |

Таблица 72–3. Трехфазные гормональные контрацептивы

| Название | Производитель | Компоненты | 1-я часть цикла, сутки | 2-я часть цикла, сутки | 3-я часть цикла, сутки |
|-----------|----------------|------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Три-Регол | Gedeon Richter | EE LNG | 30 мкг 50 мкг (6) | 40 мкг 75 мкг (5) | 30 мкг 125 мкг (10) |
| Тризистон | Schering | EE LNG | 30 мкг 50 мкг (6) | 40 мкг 75 мкг (6) | 30 мкг 125 мкг (9) |
| Триквилар | Schering | EE LNG | 30 мкг 50 мкг (6) | 40 мкг 75 мкг (5) | 30 мкг 125 мкг (10) |
| Тримерси | Organon | EE DESO | 35 мкг 50 мкг (7) | 30 мкг 100 мкг (7) | 30 мкг 150 мкг (7) |
| Тристин | Gedeon Richter | EE GEST | 30 мкг 50 мкг | 40 мкг 70 мкг | 30 мкг 100 мкг |

Таблица 72–4. Моногормональные (прогестиновые) контрацептивы

| Название | Производитель | Прогестин | Доза в 1 таблетке, мкг |
|-----------------|---------------|-----------------|------------------------|
| Ацетомепрегенол | Биореактор | Ацетомепрегенол | 500 |
| Микролют | Schering | Левоноргестрел | 30 |
| Микронон | Janssen-Cilag | Норэтистерон | 350 |
| Норгестон | Bayer | Левоноргестрел | 30 |
| Чарозетта | Organon | Дезогестрел | 75 |
| Экслютон | Organon | Линестренол | 500 |

Таблица 72–5. Контрацептивное средство эстроген + антиандроген

| Название | Производитель | Эстроген | Антиандроген |
|----------|---------------|-----------|--------------------------|
| Белара | Grunenthal | EE 30 мкг | Хлормадинон 2 мг |
| Беллуме | Pliva | EE 30 мкг | Ципротерона ацетат, 2 мг |
| Диане-35 | Schering | EE 35 мкг | Ципротерона ацетат 2 мг |

Таблица 72–6. Потенциальные факторы риска и положительные эффекты при использовании оральной контрацепции

| Факторы риска | Реже возникают |
|--|---|
| Курение | Нерегулярные менструации |
| Артериальная гипертензия | Обильные месячные |
| Мигрень | Дисменорея |
| Сахарный диабет | Предменструальный синдром |
| Ожирение | Железодефицитная анемия |
| Гиперлипидемия | Функциональные кисты яичников |
| Серповидно-клеточная анемия | Эктопическая беременность |
| Тромбофлебит в анамнезе | Фиброаденома и фиброзно-кистозные изменения молочной железы |
| Нарушение коагуляции | Острые воспалительные заболевания тазовых органов |
| Судорожная готовность | Постклимактерический синдром |
| Системная красная волчанка | Остеопороз |
| Заболевания печени | Рак эндометрия |
| Сосудистые заболевания в анамнезе | Рак яичников |
| Лейомиома матки | |
| Патологические изменения слизистой влагалища и шейки матки | |

Таблица 72–7. Абсолютные противопоказания к применению оральных контрацептивов

| |
|--|
| Артериальная гипертензия тяжелой степени |
| Тромбофлебит или тромбоэмболия |
| Тромбофлебит глубоких вен в анамнезе |
| Поражение мозговых сосудов |
| Поражение коронарных артерий |
| Тяжелый сахарный диабет с развитием осложнений |
| Рак молочной железы |
| Рак эндометрия |
| Рак яичников |
| Маточное кровотечение неясной этиологии |
| Холестатическая желтуха во время беременности |
| Желтуха при предшествующем приеме ОК |
| Аденома или карцинома печени |
| Системная красная волчанка |
| Наличие или подозрение на беременность |

боких вен, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, неврит глазного нерва, артериальную гипертензию, развитие аденомы печени, мигрени, депрессии и цервикальной дисплазии. Самые серьезные побочные эффекты наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга. Они связаны в первую очередь с эстрогенным компонентом ОК. Однако при отсутствии курения и других отягчающих факторов риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний невелик.

Побочные действия ОК представлены в таблице 72–9, повышение риска развития различных заболеваний — в таблице 72–10 на стр. 519.

Таблица 72–8. Относительные противопоказания к применению оральных контрацептивов

| |
|---|
| Возраст старше 35 лет (для курящих женщин) или старше 40 лет (для некурящих) |
| Курение не менее 15 сигарет в день |
| Неосложненная артериальная гипертензия |
| Преэклампсия и эклампсия в анамнезе |
| Неосложненный сахарный диабет |
| Диабет беременных в анамнезе |
| Порфирия |
| Заболевания желчного пузыря в анамнезе |
| Судорожная готовность |
| Неосложненный пролапс митрального клапана |
| Варикозное расширение вен |
| Длительная иммобилизация |
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²) |
| Лейомиома матки |
| Семейный анамнез нарушений липидного обмена |
| Семейный анамнез раннего поражения сосудов сердца |
| Мигренеподобные расстройства |
| Лактация (компоненты ОК проникают в грудное молоко, описано развитие побочных действий у детей — желтухи и увеличения молочных желез) |

Взаимодействие с другими препаратами

Обычно кратковременный прием препарата не оказывает влияния на ОК, и наоборот. В случае назначения ОК женщинам, постоянно принимающим какие-либо лекарственные средства, необходимо помнить о взаимодействии препаратов (см. таблицу 72–11).

Достоверных данных о взаимодействии ОК и *непрямых антикоагулянтов* нет. Однако женщины, получающие непрямые антикоагулянты, обычно имеют противопоказания к назначению ОК.

При одновременном назначении ОК и *глюкокортикоидов* возможно повышение терапевтических и побочных действий глюкокортикоидов.

ОК могут усилить выведение *салицилатов* с мочой (в т. ч. *аспирина*), но клиническое значение этого феномена невелико.

Пенициллины и *тетрациклины* могут снизить эффект ОК за счет подавления кишечной микрофлоры и нарушения enteroгепатической циркуляции стероидов. Пациенты, которые не желают подвергать себя даже минимальному риску наступления нежелательной беременности, должны использовать дополнительные методы предохранения.

Тролеандомицин повышает риск развития внутрипеченочного холестаза при одновременном применении с ОК.

Дозировка и применение / Контроль

Начальный день приема специфичен для каждого препарата, поэтому следует строго придерживаться инструкции, прилагаемой к препарату.

Таблица 72–9. Побочные действия при приеме оральных контрацептивов

Тошнота, рвота, желудочно-кишечные расстройства
 Межменструальные кровотечения / выделения (чаще при использовании только прогестиновых ОК)
 Аменорея
 Временное бесплодие после прекращения приема ОК
 Скрытое начало климакса
 Изменение цервикальной секреции
 Эрозии шейки матки
 Прогрессирование лейомиомы матки
 Вагинальный кандидоз
 Изменения в молочных железах
 Отеки
 Увеличение / снижение веса тела
 Хлоазма (гиперпигментация лица)
 Холестатическая желтуха
 Мигрень
 Депрессия (возможно, имеется связь с дефицитом пиридоксина; назначают **пиридоксин** внутрь 25–50 мг/сутки)
 Снижение толерантности к углеводам (имеется прямая связь с дозой эстрогена; прогестины повышают секрецию инсулина и устойчивость к инсулину; высокие дозы эстрогена могут вызвать гиперинсулинизм). В то же время показано, что прием ОК снижает риск развития сахарного диабета
 Повышение уровня триглицеридов
 Непереносимость контактных линз
 Изменение кривизны роговицы
 Аллергические реакции

Желательно начинать оральную контрацепцию с препаратов, содержащих не более 30–35 мкг эстрогена. Моно- и трехфазные контрацептивы одинаково приемлемы для этого, хотя в трехфазных препаратах месячное содержание прогестина значительно уменьшено.

Таблица 72–11. Взаимодействие оральных контрацептивов (ОК) с лекарственными средствами

| Перечень лекарственных средств, чей метаболизм могут замедлить ОК путем воздействия на микросомальные ферменты печени | Индукторы микросомальных ферментов печени, которые могут снизить эффект ОК (следует избрать другие методы контрацепции) ¹ |
|---|--|
| β-Блокаторы (описано для пропранолола, метопролола и ацебутолола) | Гризеофульвин |
| Бензодиазепины (которые подвергаются окислению в печени, в т.ч. диазепам, алпразолам, триазолам и хлордиазепоксид) ² | Противогрибковые средства группы азолов |
| Теofilлин (необходим контроль концентрации препараты в крови; может потребоваться снижение дозы теofilлина) | Противосудорожные средства |
| Трициклические антидепрессанты | Барбитураты |
| Циклоспорин (одновременного применения избегают) | Карбамазепин |
| Этанол | Фенитоин |
| | Фелбамат |
| | Рифампицин |

¹Повышение метаболизма ОК сохраняется еще в течение 4–8 недель после отмены индукторов микросомальных ферментов.

²ОК могут ускорить выведение бензодиазепинов, которые метаболизируются реакцией глюкуронизации: темазепам, оксазепам и лоразепам вследствие повышения их метаболизма.

Таблица 72–10. Повышение риска развития различных заболеваний на фоне приема ОК (некоторые данные получены в исследованиях прежних лет, когда в клинической практике использовали ОК с содержанием эстрогенов более 50 мкг)

Тромбофлебит (риск послеоперационных тромбоэмболических осложнений возрастает в 2–4 раза; следует исключить прием ОК за 2–4 недели до и 2 недели после операции)
 Тромбоэмболия легких и периферических артерий
 Тромбоз мозговых сосудов (риск выше при сопутствующей артериальной гипертензии)
 Мезентериальный тромбоз
 Инфаркт миокарда (риск выше у женщин в возрасте 40–49 лет, которые использовали ОК более 5 лет)
 Кровоизлияние в мозг (риск выше у курящих и страдающих артериальной гипертензией женщин)
 Артериальная гипертензия (имеется прямая корреляция дозы прогестина и риска повышения АД)
 Заболевания желчного пузыря (риск минимален)
 Аденома печени и гепатоцеллюлярный рак
 Неврит глазного нерва и ретиальный тромбоз
 Врожденные пороки развития

Вначале препарат должен назначаться женщине не более чем на 3 цикла. После повторного визита, если у женщины все в порядке, прием ОК продолжают без перерыва, а рецепт выписывают сразу на 12 циклов. Ежегодные визиты необходимы для выявления возможных побочных эффектов. Женщинам, у которых имеются какие-либо факторы риска, перед назначением ОК проводят соответствующие лабораторные исследования и повторяют их через каждые 6 месяцев.

Если женщина пропустила прием очередной таблетки, необходимо принять ее как можно скорее.

Если прием очередной таблетки отсрочен более чем на 12 ч, необходимо продолжить прием по графику, но в ближайшие 7 дней использовать дополнительные методы контрацепции. Если эти 7 дней выходят за график приема упаковки ОК, начинают прием следующей упаковки без перерыва (при этом менструальное кровотечение может отсутствовать). В случае, если женщина использует ежедневный прием таблеток с 7 неактивными таблетками, от их приема просто отказываются, начиная новый блистер.

При пропуске 2 и более таблеток в начале или 4 таблеток в середине цикла, предохранение не считают надежным (при необходимости используют методы экстренной контрацепции).

При развитии рвоты или тяжелой диареи используют дополнительные методы контрацепции (продолжают использовать их еще в течение 7 суток после выздоровления).

Пластырь контрацептивный

Евра (Evra)

Janssen-Cilag

ТТС:

Этинилэстрадиол, 600 мкг
Норэргестромин, 6 мг

Предназначен для применения в течение одной недели (эффективная контрацепция сохраняется несколько дольше), обеспечивает высвобождение 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг норэргестромина в сутки. Безопасность и эффективность установлена для женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Противопоказания и побочные действия смотри «Оральные контрацептивы». Эффективность у женщин с массой тела более 90 кг может быть снижена.

Дозировка и применение

Наклеивают на чистую здоровую кожу ягодиц, живота, наружной поверхности верхней части плеча или верхней части туловища с минимальным оволосением, на участках, где она не будет соприкасаться с плотно прилегающей одеждой (смотри инструкцию производителя). Одновременно можно использовать только одну ТТС. Перерыв в использовании ТТС не должен превышать 7 дней.

Если гормональная контрацепция не использовалась ▶

ТТС наклеивают в 1-й день менструации, следующий день считается первым днем контрацептивного цикла. День наклеивания первой ТТС (1-й день/день начала) определяет последующие дни замены (8-й и 15-й дни цикла в этот же день каждой недели). На 22-й день цикла ТТС снимают и с 22-го по 28-й день цикла не используют. Следующий день считается первым днем нового контрацептивного цикла. Если применение ТТС начинают не с первого дня цикла, то следуют одновременно использовать барьерные методы контрацепции в течение первых 7 суток.

Переход с комбинированного ОК

ТТС наклеивают в 1-й день менструации, начавшейся после прекращения приема КОК. Если менструация не начинается в течение 5 дней после последнего приема КОК, следует исключить беременность. Если применение ТТС началось позже первого дня менструации, то в течение 7 суток необходимо одновременно использовать барьерные методы контрацепции. Если после приема последней контрацептивной таблетки прошло более 7 дней, в этот период может возникнуть овуляция, поэтому перед началом применения препарата необходимо исключить беременность.

Переход с прогестиновой контрацепции

Переход может быть осуществлен в любой день (в день удаления имплантата или очередной инъекции), но в течение первых 7 суток применения ТТС следует использовать барьерный метод контрацепции.

Применение после аборта

После медицинского или самопроизвольного (до 20-й нед беременности) аборта наклеивать ТТС можно сразу (прибегать к дополнительному методу контрацепции не требуется). Женщину необходимо информировать, что овуляция может произойти в течение 10 дней после медицинского или самопроизвольного аборта.

После медицинского или самопроизвольного (на 20-й нед беременности и позднее) аборта наклеивать ТТС можно на 21-й день или в 1-й день первой наступившей менструации.

После родов

Женщины, не кормящие ребенка грудью, должны использовать ТТС не раньше чем через 4 нед после родов. При более позднем начале использования ТТС в течение первых 7 дней необходимо использовать барьерный метод контрацепции. Если имело место половое сношение, необходимо исключить беременность или дождаться начала первой менструации.

Посткоитальная контрацепция

Для предупреждения беременности после единичного полового акта, совершенного без или с недостаточным предохранением (например, изнасилование), обычно используют **левоноргестрел** или **мифепристон** внутрь. Они эффективны в первые 72 ч после незащищенного полового акта (некоторая эффективность сохраняется в течение до 120 ч).

Внимание! Пациентку следует предупредить, что следующие менструации могут запаздывать или начаться раньше, и до начала следующих менструаций необходимо применять методы барьерной контрацепции. Кроме того, в случае появления болей внизу живота, в т. ч. спустя 3–4 недели, если менструации были скудными или отсутствовали, следует обратиться к гинекологу.

Ранее для посткоитальной контрацепции широко использовали некоторые эстрогены в высокой

дозе: **этинилэстрадиол** (*Микрофоллин форте*; см. стр. 543) внутрь по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней или **конъюгированные эстрогены** (*Гормоплекс, Премарин*; стр. 528) по 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Применяемый в настоящее время метод Юзпе предусматривает прием любого **орального контрацептива** в суточной дозе 0,1 мг этинилэстрадиола (ЕЕ) не позднее 72 ч после полового акта и еще через 12 ч (большая эффективность отмечена при начале контрацепции в первые 12 ч после незащищенного коитуса). В качестве побочного действия отмечено развитие сильной рвоты, мешающей проведению адекватной контрацепции. В этом случае рекомендуют назначить **домперидон** (см. стр. 108). Если беременность все же наступила, ее необходимо прервать из-за риска развития пороков плода, связанных с приемом высоких доз эстрогена.

Большое внимание уделяют использованию внутриматочных средств (ВМС) с целью срочной посткоитальной контрацепции. ВМС можно ввести на 5–7-й день после полового акта с недостаточным предохранением (если с момента полового сношения прошло более 5 суток, ВМС можно ввести до истечения 5 дней после расчетного момента первой предположительной овуляции). Основное противопоказание к применению ВМС — активные воспалительные заболевания органов малого таза; введение ВМС обычно дополняют антибактериальной химиопрофилактикой (см. стр. 511).

Для срочной посткоитальной контрацепции описаны также применение **даназола** (внутри 600 мг в течение 72 ч после полового акта и еще через 12 ч; см. стр. 551).

Внимание! Не следует применять метод срочной контрацепции чаще 1 раза в год.

■ Левоноргестрел

Вызывает торможение овуляции, изменения эндометрия и слизи шейки матки, препятствуя имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Препарат не прерывает уже имеющуюся беременность.

Показания

Посткоитальная контрацепция.

Противопоказания

Заболевания печени и желчных путей, в т. ч. в анамнезе, желтуха во время беременности.

Побочные действия

Тошнота, менструальноподобное кровотечение, задержка менструации, нерегулярные месячные, нагрубание молочных желез, головокружение, головная боль, диарея, боли внизу живота.

Взаимодействие с другими препаратами

Индукторы микросомальных ферментов (*рифамицины, барбитураты*, некоторые *противосудо-*

рожные препараты, ритонавир, гризеофульвин) снижают эффективность препарата.

Постинор (Postinor)

Gedeon Richter Таблетки 750 мкг

Эффективность составляет: при приеме в первые 24 ч — 95 %, в период 24–48 ч — 85 % и в срок 48–72 ч — 58 %.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают 1 таблетку не позднее 72 ч после полового акта с недостаточным предохранением и еще 1 таблетку через 12 ч.

Если после приема любой из таблеток была рвота, следует принять еще 1 таблетку.

Эскапел (Escapelle)

Gedeon Richter Таблетки 1,5 мг

Эффективность применения составляет 84 %.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают 1 таблетку однократно в течение 72 ч после полового акта с недостаточным предохранением. Если в течение 3 ч после этого была рвота, следует принять еще 1 таблетку.

■ Мифепристон

Агеста (Agesta)

Биохимик Таблетки 10 мг

Гинепристон (Gynepriston)

Обнинская ХФК Таблетки 10 мг

Мифепристон-72 (Mifepriston-72)

Shanghai Hualian Таблетки 10 мг

Антипрогестероное средство, применяют с целью прерывания беременности в ранние сроки (смотри подробнее стр. 514), а также с целью посткоитальной контрацепции.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Принимают 1 таблетку однократно в течение 72 ч после полового акта с недостаточным предохранением.

Контрацепция при помощи имплантата

■ Левоноргестрел имплантат

Норплант (Norplant)

Leiras Капсулы для подкожной имплантации 36 мг

Левоноргестрел — один из самых активных прогестиновых препаратов. Соотношение гестагенных и андрогенных свойств левоноргестрела составляет 20:1.

Механизм контрацептивного действия сходен с оральными прогестинами: левоноргестрел повышает вязкость цервикальной слизи, препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки, блокирует высвобождение гонадотропных гормонов и угнетает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов, таким образом предотвращая наступлению овуляции. Кроме того, он уменьшает пролиферацию эндометрия и вызывает атрофию (что нарушает имплантацию яйцеклетки), снижает кровопотерю во время месячных и пред- и менструальные боли. Есть сообщения об уменьшении риска развития доброкачественных изменений со стороны молочных желез (особенно фиброзно-кистозной мастопатии) при применении левоноргестрела имплантата.

Норплант состоит из 6 гибких силиконовых капсул, каждая из которых содержит по 36 мг левоноргестрела. Капсула имеет 34 мм в длину и 2,4 мм в диаметре. В первые несколько месяцев после имплантации в системный кровоток поступает около 80 мкг левоноргестрела в сутки, затем через 9 месяцев количество снижается до 50 мкг/сутки, а через 18 месяцев — до 35 мкг/сутки. В дальнейшем поддерживается уровень высвобождения препарата около 30 мкг/сутки.

Стерильные капсулы вшивают неглубоко под кожу. Уровень высвобождения левоноргестрела обеспечивает эффективную контрацепцию сроком до 5 лет. При использовании менее чем 6 капсул эффект контрацепции может быть недостаточным. Действие развивается через 24 ч после имплантации. Вероятность развития беременности представлена в таблице 72–12. Восстановление фертильности происходит более чем в 90 % случаев.

Показания

Гормональная контрацепция.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гормонозависимые опухоли, тромбофилия, мигрень, острые заболевания и опухоли печени (в т. ч. синдром Дабина-Джонсона и Ротора), инфекционные заболевания мочеполовой системы, маточное кровотечение неясной этиологии,

беременность и лактация (обязателен отказ от грудного вскармливания).

Показанием к немедленному удалению является острое нарушение зрения, плановая операция с последующей иммобилизацией в течение 6 месяцев, признаки тромбоза и тромбоза, развитие мигрени.

Побочные действия

Чаще всего встречается расстройство месячного цикла (включает в себя слишком длительные менструальные кровотечения, кровянистые выделения, аменорею и нерегулярность месячных). Расстройство месячного цикла чаще наблюдается у женщин раннего репродуктивного возраста (есть рекомендации о нецелесообразности применения имплантата левоноргестрела в этой возрастной группе, за исключением случаев наличия фиброзно-кистозных изменений со стороны молочных желез). При аменорее не менее 6 недель следует исключить беременность. При подтверждении беременности капсулы необходимо немедленно удалить.

Возможно замедление атрезии фолликулов яичников, что клинически невозможно отличить от кисты яичников. Чаще всего они излечиваются самостоятельно. Редко может произойти разрыв фолликула, что проявляется картиной «острого живота» и требует хирургического вмешательства.

Риск развития внематочной беременности одинаков с женщинами в общей популяции; возможно, он увеличивается при повышении веса тела пациентки.

Другие побочные действия сходны с побочными эффектами при применении оральных контрацептивов: головная боль, головокружение, депрессия, нервозность, потеря аппетита, тошнота, увеличение/снижение массы тела, акне, масталгия, выпадение волос. Эти изменения носят преходящий характер и не требуют удаления имплантата. Нарушение зрения при использовании ОК связывают с эстрогенным компонентом, однако не исключена возможность появления таких же симптомов при использовании левоноргестрела имплантата. При появлении жалоб со стороны зрения, выявляется диплопия, отек зрительного нерва имплантат следует немедленно удалить.

Нарушение толерантности к глюкозе описано при применении оральных прогестинов, но подобный

Таблица 72–12. Вероятность наступления нежелательной беременности в течение 5 лет на 100 имплантаций в зависимости от веса тела (по *Drug: Facts and Comparisons, 1999*)

| Вес тела, кг | Годы | | | | | Итого |
|--------------|------|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| менее 50 | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 |
| 50–59 | 0,2 | 0,5 | 0,4 | 2 | 0,4 | 3,4 |
| 60–69 | 0,4 | 0,5 | 1,6 | 1,7 | 0,8 | 5 |
| 70 и более | 0 | 1,1 | 5,1 | 2,5 | 0 | 8,5 |
| Всего | 0,2 | 0,5 | 1,2 | 1,6 | 0,4 | 3,9 |

эффект не встречался при использовании левоноргестрелового имплантата. Тем не менее, следует тщательно наблюдать за пациентками с сопутствующим сахарным диабетом. Необходим контроль также за состоянием липидного обмена у пациенток, которые лечились по поводу его нарушения.

В случае развития желтухи из-за высокого риска нарушения метаболизма стероидов следует извлечь капсулы.

Возможны также боли и воспаление в месте инъекции. Есть сообщения о затруднениях, возникающих при извлечении слишком глубоко внедренных капсул.

Контроль

Наблюдение у гинеколога через каждые 6 месяцев, при обильных менструальных выделениях и изменениях в молочных железах требуется использование специальных методов исследования (гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания, маммографии).

Дозировка и применение

В асептических условиях под местной анестезией вводят подкожно 6 капсул в область внутренней поверхности плеча. Необходимо строго следовать прилагаемой инструкции. Вживление капсул следует проводить в ранней фазе менструального цикла во избежание появления нераспознанной беременности или сразу после аборта. Извлечение шести капсул проводят по истечении 5 лет. По желанию женщины их можно заменить на новые капсулы для продолжения контрацепции.

Контрацепция при помощи инъекции

■ Медроксипрогестерона ацетат

Депо-Провера (Depo-Provera)

Pfizer

Суспензия для инъекций
150 мг/флакон 1 мл

Прогестин — производное прогестерона. Введение 1 раз в 3 месяца глубоко в ягодичную или дельтовидную мышцы подавляет секрецию гонадотропинов, вследствие чего прекращается созревание фолликулов и овуляция.

Эффективность метода зависит от регулярности введения препарата через каждые 3 месяца. В случае правильного использования риск наступления беременности составляет менее 0,5 %.

Кроме того, препарат уменьшает кровопотерю во время месячных, снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза и кандидоза влагалища, оказывает лечебное действие при гиперпластических процессах в эндометрии и молочных железах, внутреннем эндометриозе, миоме матки небольших размеров.

Показания

Гормональная контрацепция (является методом выбора у женщин старше 35 лет).

Другие показания для применения медроксипрогестерона см. стр. 546.

Противопоказания

Гиперчувствительность, маточное кровотечение неясного генеза, рак молочной железы, беременность.

Не рекомендуют применять при тяжелом течении сахарного диабета, инсульте в анамнезе, активном вирусном гепатите, декомпенсированном циррозе и опухолях печени.

Возможно применение под врачебным контролем при сахарном диабете II типа (инсулиннезависимом) без сосудистых осложнений, гиперлипидемии, мигрени, нерегулярных месячных, предраковых состояниях и раке шейки матки, цервикальной неоплазии, циррозе печени, тяжелой артериальной гипертензии и у подростков старше 16 лет.

Нет ограничений по применению при курении, ожирении, преэклампсии в анамнезе, в сроке более 6 месяцев после родов, миоме матки, эктопии, доброкачественных новообразованиях в молочной железе, раке эндометрия и яичников, воспалительных заболеваниях органов малого таза, трофобластических заболеваниях, нетяжелой артериальной гипертензии, заболеваниях желчного пузыря, неактивном гепатите, талассемии, железодефицитной анемии, эпилепсии, эндометриозе, тяжелой дисменорее, доброкачественных кистах яичников.

Побочные действия

Чаще всего встречается расстройство менструального цикла (включает в себя удлинение менструального кровотечения, кровянистые выделения, аменореею и нерегулярное начало месячных). После 12-месячного применения примерно у 55 % женщин появляется аменореея, спустя 24 месяца применения о продленной аменорее сообщает около 68 % женщин. При аменорее следует исключить беременность. При обильных месячных может быть эффективно применение эстрогенов в суточной дозе 0,05–0,1 мг (в перерасчете на **этинилэстрадиол**) в течение 7–15 дней на протяжении 1–2 циклов; может быть полезна повторная инъекция Депо-Провера на фоне приема эстрогенов. Последующие инъекции Депо-Провера следует проводить с интервалом 90 дней.

Проведенные исследования выявили незначительное увеличение или полное отсутствие риска развития рака молочной железы, а также отсутствие увеличения риска развития рака печени, шейки матки или яичников. Эти исследования продемонстрировали также защитное действие препарата в отношении развития рака матки.

Использование Депо-Провера может увеличи-

вать риск развития остеопороза. Частота патологических переломов выше в более молодом возрасте.

Возможны также головная боль, снижение либидо, отеки, существенное увеличение массы тела.

Контроль

Наблюдение у гинеколога каждые 3 месяца.

Дозировка и применение

Депо-Провера вводят по 150 мг внутримышечно 1 раз в 90 дней, инъекцию проводят в течение первых 7 дней менструального цикла.

Гормональное влагалищное кольцо

Новаринг (Nuvaring)

| | |
|----------------|---|
| <i>Organon</i> | Влагалищное кольцо: Этинилэстрадиол, 2,7 мг Этоногестрел, 11,7 мг |
|----------------|---|

Эластичное кольцо из гипоаллергенного материала (этинилвинилацетат) принимает форму влагалища, расправляется в его верхней трети и фиксируется в нем. Влагалищный путь применения гормональных контрацептивных средств благодаря отсутствию первичного прохождения через печень позволяет использовать небольшие дозы гормонов и достичь стабильного гормонального фона с отсутствием суточных колебаний. Каждое кольцо используют в течение 1 менструального цикла, включающего 3 недели применения и 1 неделю перерыва. Выделяет 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела в сутки.

Показания

Гормональная контрацепция.

Противопоказания / Побочные действия

См. *Оральные контрацептивы* (таблицы 72–7, 72–8, 72–9, 72–10 на стр. 518–519). Лечение вагинальных инфекций (в т. ч. противогрибковыми препаратами) не является противопоказанием для применения Новаринга.

При использовании Новаринга чаще всего отмечают преходящую тошноту, изменение веса, нагрубание молочных желез, изменения настроения. Описана болезненность во время полового акта.

Дозировка и применение

Кольцо вводится женщиной самостоятельно с 1-го по 5-й день цикла. После введения кольцо должно оставаться во влагалище в течение 21 дня, затем удаляется в тот же самый день недели, в который было введено, и после перерыва 7 суток женщина вводит новое кольцо.

После окончательного удаления кольца фертильность восстанавливается в среднем через 19 суток (от 13 до 28).

Внутриматочные средства (ВМС)

Внутриматочная контрацепция — метод длительной контрацепции. По частоте применения она занимает второе место в мире и первое — в Российской Федерации.

Внутриматочные средства различаются по эффективности, осложнениям и побочным эффектам, а также по длительности применения и цене. Первые ВМС были пластиковые и не содержали лекарственных средств (например, петля Липпеса). В настоящее время в клинической практике используют обычно медные и прогестерон-содержащие ВМС (см. таблицу 72–13). Лечебные свойства прогестерон-содержащих ВМС делают их методом выбора у женщин старше 30 лет.

Действие ВМС обусловлено несколькими механизмами:

- Они вызывают асептическое воспаление с лейкоцитарной реакцией, что оказывает сперматотоксичный эффект и препятствует проникновению спермы, а также вызывают физиологические изменения в эндометрии, которые препятствуют имплантации бластоцисты в случае наступления оплодотворения.
- Медные ВМС повышают местную секрецию простагландинов, которые усиливают сокращения матки, мешая имплантации бластоцисты.
- Прогестерон-содержащие ВМС вызывают угнетение функции железистого эпителия эндометрия, извращенную пролиферативную реакцию и делают имплантацию невозможной. Кроме того, ежедневное выделение прогестерона в полость матки подавляет мышечную активность матки и труб, препятствуя транспорту гамет.

Эффективность и продолжительность использования зависят от типа и размера ВМС, опыта врача, вводящего контрацептив, правильности его расположения в матке, а также от индивидуальных особенностей: возраста, способности к деторождению, культурных установок. Понятие неудачи внутриматочной контрацепции включает в себя: бесплодие, беременность, выпадение (экспульсию) ВМС, извлечение по медицинским показаниям в связи с болями, кровотечением, развитием инфекции и по другим причинам. Возможно также невынужденное извлечение по причине желанной беременности.

Показания

Контрацепция.

Противопоказания

Абсолютные и относительные противопоказания для введения ВМС представлены в таблицах 72–14, 72–15.

Таблица 72–13. Некоторые ВМС, используемые в клинической практике

| Название | Производитель | Краткое описание | Рекомендуемая длина матки, см | Длительность действия, лет |
|-----------------------------------|-----------------|--|-------------------------------|----------------------------|
| Медные ВМС | | | | |
| Вектор Cu 300 Т или Ф | <i>Вектор</i> | Т или Ф-образная медная (площадь поверхности 300 мм ²) | - | - |
| Гайне Т-380S | <i>Cilag</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²) | - | 30 месяцев |
| ГинеФикс | <i>FP</i> | Медьсодержащий имплантат без ветвей (площадь поверхности 330 мм ²) | Для любых размеров матки | 5 |
| КВ-АgCu 150/250 Т или Ф | <i>Вектор</i> | Т или Ф-образная медная (площадь поверхности 250 мм ²) с осеребренной медной проволокой (150 мм ²) | - | - |
| КВ-Аg 300 Т или Ф | <i>Вектор</i> | Т или Ф-образная осеребренная медная (площадь поверхности 300 мм ²) | - | 7 |
| КВмК-Аu 300 | <i>Вектор</i> | Кольцеобразная со стержнем из золотой проволоки (площадь поверхности 300 мм ²) | - | - |
| Коппер Т-Cu 380А | <i>Schering</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²), с импрегнацией барием (для рентгенконтрастности) | - | 6 |
| Мультилоуд Cu375 | <i>Organon</i> | Медная (площадь поверхности 375 мм ²) | 6–9 | 5 |
| Нова-Т 380 | <i>Schering</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²), с импрегнацией барием (для рентгенконтрастности) | 6,5–9 | 5 |
| Т-Сейф Cu 380А | <i>FP</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²), с импрегнацией барием (для рентгенконтрастности) | 6,5–9 | 10 |
| Флекси Т 300 | <i>FP</i> | Медная (площадь поверхности 300 мм ²), с импрегнацией барием (для рентгенконтрастности) | 5 | 5 |
| Флекси Т + 380 | <i>FP</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²), с импрегнацией барием (для рентгенконтрастности) | 6 | 5 |
| Юнона Био-Т | <i>Симург</i> | Медная (площадь поверхности 380 мм ²), Юнона Био-Т Super содержит прополис с антисептическими свойствами | - | 5 |
| Юнона Био-Т Ag | <i>Симург</i> | Медная с серебряным сердечником (площадь поверхности 380 мм ²) | - | 7 |
| Прогестерон-содержащие ВМС | | | | |
| Мирена | <i>Schering</i> | Содержит 52 мг левоноргестрела и выделяет его в полость матки в дозе 20 мкг/сутки, импрегнирован барием (для рентгенконтрастности) | - | 5 |

Таблица 72–14. Абсолютные противопоказания к применению ВМС

- ✓ Наличие или подозрение на беременность
 - ✓ Острые и подострые инфекции тазовых органов и половых путей
 - ✓ Эктопическая беременность в анамнезе
 - ✓ Рак шейки матки и эндометрия
 - ✓ Маточное кровотечение неясной этиологии
 - ✓ Если предыдущее ВМС еще не удалено
- Дополнительно для медных ВМС**
- ✓ Аллергия на медь или болезнь Вильсона
- Дополнительно для прогестерон-содержащих ВМС**
- ✓ Тромбоэмболические заболевания
 - ✓ Активное заболевание печени

Внимание! Каждая пациентка должна быть обеспечена полной информацией, касающейся внутриматочной контрацепции, которую предоставляют фирмы-производители. С медико-правовой точки зрения необходим документ об информированном согласии на введение ВМС.

Техника введения

Поскольку каждый из используемых в настоящее время контрацептивов требует разных приемов введения, следует тщательно изучить инструкцию производителя.

- Введение ВМС всегда сопровождается попаданием в полость матки бактерий и микроорганизмов из влагалища, тем не менее, инфекция тазовых органов

Таблица 72–15. Относительные противопоказания к применению ВМС

| |
|---|
| Выраженная дисменорея / меноррагия |
| Эндометриоз |
| Анемия и другие заболевания крови |
| Хронические экстрагенитальные заболевания с частыми обострениями (например, туберкулез) |
| Сахарный диабет (допустимо применять у рожавших женщин с постоянным партнером, которая не имела инфекции тазовых органов в анамнезе; следует профилактически назначить антибиотики) |
| Сниженная сопротивляемость инфекциям (лечение глюкокортикоидами и иммунодепрессантами) |
| Гипоплазия матки; полость матки по зонду более 9,5 см |
| Неоднократное (2 или более) кесарево сечение |
| Миомэктомия в анамнезе |
| Деформация полости матки (фиброз, врожденные аномалии) |
| Деформация и стеноз шейки матки |
| Повторные экспульсии ВМС |
| Выраженные вазовагальные реакции в анамнезе |
| Сальпингит и тазовые инфекции в анамнезе независимо от этиологии |
| Инфицированный аборт в течение последних 3 месяцев |
| Большое количество сексуальных партнеров (высокий риск развития инфекций, передающихся половым путем) |
| Генитальный герпес или сифилис в анамнезе |
| Другие венерические заболевания в течение последних 12 месяцев |
| Нарушение свертывания (в т. ч. на фоне терапии антикоагулянтами) |
| Патологические изменения слизистой шейки матки или цервикальная дисплазия |
| Заболевания клапанов сердца (повышается риск развития бактериального эндокардита) |
| Нерожавшие женщины (следует использовать мини-формы ВМС и препараты для уменьшения риска осложнений — антибиотики, индометацин и оральные контрацептивы) |

после введения ВМС развивается только в случае, если доза и вирулентность возбудителей способны подавить защитные механизмы организма. Рекомендуют профилактическое назначение антибиотиков (**доксциклин** внутрь по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней или **эритромицин** по 500 мг за 1 ч до введения ВМС и 6 ч спустя).

- Общепринятое время введения ВМС — на 4–8-й дни менструального цикла, когда слизистая матки наименее ранима. Однако чтобы избежать использования микроорганизмами менструальной крови в качестве питательной среды, некоторые врачи практикуют введение контрацептива в течение второй недели цикла.
- Возможно введение ВМС в течение 48 ч после родов и кесарева сечения (возможно введение ВМС сразу после рождения плаценты). Если ВМС не введена в эти сроки, ее применение следует отложить до

срока не ранее чем через 4–6 недель после родов, так как в более ранние сроки высок риск перфорации матки. ВМС можно также вводить сразу после аборта или самопроизвольного выкидыша (если исключены инфекционные осложнения).

- Тщательное бимануальное исследование позволяет выявить различные аномалии, являющиеся противопоказанием для ВМС, а также позволяет определить ось матки.
- ВМС вводят в асептических условиях, для чего шейку матки обрабатывают антисептиком.
- Желательна интрацервикальная и парацервикальная блокада местными анестетиками для расслабления шейки матки и предотвращения вазовагальных реакций.
- Переднюю губу шейки матки захватывают пулевыми щипцами для выпрямления цервикального канала и нижнего сегмента матки. Это необходимо для предупреждения перфорации матки, особенно, если дно ее расположено в положении анте- или ретроверзии.
- Зондирование матки производят крайне осторожно из-за риска перфорации. Необходимо измерить полость матки по зонду (от верхушки дна матки до наружного зева шейки); в случае, если этот размер меньше рекомендуемого для данного ВМС, введение ВМС не производят. Неправильная установка контрацептива может привести к его выпадению, спастическим болям, инфекции, а также к беременности.
- Все внутриматочные контрацептивы должны располагаться высоко — в области дна матки по горизонтальной оси, но не в нижних отделах матки и не в цервикальном канале.
- Нить ВМС необходимо обрезать, оставив примерно 5–6 см (или несколько больше в случае введения в послеродовом периоде). Оставшаяся нить позволяет женщине быть уверенной в том, что ВМС не выпал и не вызвал перфорацию матки, а также, в случае необходимости, облегчает извлечение ВМС.
- Сразу после введения ВМС предохранение не считают надежным, поэтому в течение первого месяца рекомендуют использовать дополнительные контрацептивные методы. Некоторым женщинам, желающим достичь более высокой долговременной эффективности, рекомендуют пользоваться дополнительными барьерными методами во время овуляции.

Побочные действия и осложнения внутриматочной контрацепции

Побочные действия и осложнения при применении ВМС представлены в таблице 72–16.

Потеря нити ВМС: если нить ВМС не ощущается пациенткой и не обнаруживается врачом, нужно произвести исследование для определения положения ВМС в матке. Возможно незамеченное выпадение

Таблица 72–16. Побочные действия и осложнения при применении ВМС

| |
|---|
| Обморок на введение ВМС (вследствие вазовагального рефлекса) |
| Частичное или полное выпадение ВМС |
| Сильные спастические боли |
| Патологические кровянистые выделения вплоть до гиперполименореи (реже при использовании прогестероновых ВМС). Для лечения гиперполименореи назначают индометацин, ибупрофен или некоторые другие НПВС (напроксен, мефенамовую кислоту ; см. стр. 21) |
| Перфорация матки (частичная или полная) |
| Перфорация шейки матки вертикальным участком ВМС (обычно при экспульсии или неудачном удалении контрацептива) |
| Инфекция органов малого таза (обычно в первые 20 дней после введения ВМС) |
| Периодические выделения при хроническом эндометрите или цервиците |
| Развитие нежелательной беременности с риском развития выкидыша и сепсиса |
| Трубное бесплодие |
| Внематочная беременность |

ВМС, перфорация, втягивание нити в матку или цервикальный канал, а также беременность. Локализацию ВМС легко установить при помощи ультразвукового исследования.

Перфорация матки: чаще всего происходит во время введения ВМС и может быть частичной (внедрение) или полной. При частичной перфорации ВМС может быть извлечено вслепую щипцами, иногда может потребоваться гистероскопия. В случае полной перфорации матки извлечение ВМС является обязательным, его можно произвести при помощи лапароскопа.

Инфекционные осложнения: инфекция нижних половых путей, развивающаяся в течение первых 4 месяцев использования ВМС, является результатом неизбежного попадания патогенных микроорганизмов. В более поздние сроки развитие инфекции чаще связано с возбудителями, передающимися половым путем, такими как гонококки, хламидии и анаэробы.

В случае развития инфекции тазовых органов необходимо выполнить бактериологическое исследование, назначить антибиотики широкого спектра действия и удалить ВМС в течение 24 ч (в последнее время считают, что при бессимптомном течении инфекции и назначении адекватной этиотропной терапии ВМС можно не удалять). При среднетяжелой и тяжелой инфекции после удаления ВМС требуется тщательное наблюдение за пациенткой для исключения формирования тазового абсцесса.

Развитие беременности: у женщин, использующих ВМС, существует значительный риск самопроизвольных выкидышей (до 50–60 % случаев). Использование ВМС также увеличивает риск прерывания беременности во втором триместре и способствует наступлению преждевременных родов в третьем.

При наступлении беременности нить контрацептива может втягиваться в полость матки, способствуя попаданию туда патогенных организмов, в основном анаэробов. В этом случае может произойти септический выкидыш со смертельным исходом. Поэтому если у женщин с ВМС определяется внутриматочная беременность, следует удалить ВМС. Его можно извлечь из беременной матки под ультразвуковым контролем, если оно располагается книзу от плодного мешка.

ВМС не вызывает никаких врожденных пороков развития.

Внематочная беременность: при применении ВМС внематочная беременность встречается чаще, чем в общей популяции. Врач всегда должен в первую очередь подозревать внематочную беременность у женщин, пользовавшихся ранее или использующих теперь ВМС. При использовании медных ВМС последнего поколения (с высоким содержанием меди) и прогестероновых ВМС риск развития внематочной беременности значительно снижен.

Контроль

Наблюдение у гинеколога каждые 1–3 месяца.

Показания к извлечению ВМС

- Желание женщины прекратить контрацепцию.
- Кровотечение и боли, не поддающиеся медикаментозной терапии.
- Частичная экспульсия.
- Беременность.
- Воспалительный процесс.
- Истечение срока эксплуатации ВМС.
- Через год после менопаузы.

Способность к деторождению после использования ВМС

У большинства женщин беременность после удаления ВМС наступает так же часто, как и у женщин, которые не применяли ВМС. В то же время при применении ВМС имеется риск развития непроходимости маточных труб; он зависит от типа ВМС (снижен при использовании медьсодержащих ВМС) и возрастает при увеличении числа половых партнеров.

При использовании ВМС Мирена способность к деторождению через 6 месяцев после удаления ВМС восстанавливалась у 50 % женщин, через 12 месяцев — у 96,4 %.

Барьерная контрацепция

К барьерным методам относят применение мужского или женского презерватива, вагинальных диафрагм, шейчных колпачков, контрацептивных губок, а также вагинальных спермицидов. Эффективность барьерной контрацепции зависит от субъективного фактора и определяется мотивацией партнеров, а также насколько адекватно и правильно используется этот метод.

Мужской презерватив — единственный используемый эффективный и обратимый метод мужской контрацепции. Производственные стандарты и контроль качества снижают теоретическую возможность беременности ниже 1 % (наличие отверстий в презервативе или его разрыв во время полового акта), но практическая эффективность ощутимо ниже и колеблется от 4 % до 12 % в зависимости от навыков его использования. Исключая редкую индивидуальную непереносимость латексной резины, противопоказаний к применению презервативов нет. Презерватив, в отличие от других методов, эффективно предупреждает передачу венерических заболеваний, включая гонорею, сифилис, хламидиоз, трихомоноз и гарднереллез. Вирус приобретенного иммунодефицита (ВИЧ) также не проникает через поры латексного презерватива, однако способен проникнуть сквозь большие поры «натуральных» презервативов, сделанных из обработанного тонкого кишечника животных. Многие производители презервативов выпускают их в упаковке со спермицидной жидкостью (ноноксинолом-9), которая обладает контрацептивным и бактерицидным действием.

Женский презерватив представляет собой полиуретановый чехол с 2 гибкими кольцами: одно расположено у закрытого конца в виде кольца диафрагмы, второе остается снаружи влагалища, прикрывая половые губы. Презерватив можно использовать для предупреждения передачи болезнетворных микроорганизмов, включая вирусы.

Вагинальная диафрагма представляет собой куполообразное латексное приспособление, которое вводят во влагалище перед половым актом. Для максимальной эффективности одновременно используют спермицидный препарат. Вагинальная диафрагма в сочетании со спермицидом способна защитить от заражения венерическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией.

Противопоказаниями для применения вагинальной диафрагмы являются аллергия на латекс или спермицид, анатомические особенности матки и влагалища, препятствующие правильной установке диафрагмы, ранний послеродовой период (до 8 недель), рецидивирующие заболевания мочеполювых органов и токсический шок в анамнезе.

При применении диафрагм возможно развитие инфекций мочевыводящих путей и аллергического дерматита, изъязвление влагалища и шейки матки при длительном применении. Описано развитие токсического шока у женщины, не извлекшей диафрагму в течение 24 ч.

Шеечный колпачок представляет собой мини-диафрагму, которую надевают на шейку матки. В случае ее правильной установки и использования со спермицидом он является относительно эффективным методом предохранения. Его применяют при нежелании женщины использовать другие методы

контрацепции и в ситуациях, когда анатомические особенности препятствуют применению диафрагмы. Женщина, которая собирается пользоваться колпачками, должна получить точные указания, как их вводить и извлекать. Рекомендуют использовать колпачок в течение не более 48 ч. Противопоказания те же, что и при использовании диафрагмы.

Вагинальные спермициды

Вагинальные спермициды выпускают в виде пенки, кремов, геля, желе, пленки и губок. Основным спермицидным агентом препаратов, как правило, является химический сурфактант. Длинные цепочки алкильных групп сурфактанта проникают через мембрану сперматозоидов, увеличивают ее проницаемость, вызывают снижение их подвижности и разрушение. Большинство спермицидных средств можно применять самостоятельно или в комбинации с диафрагмой, шеечным колпачком или презервативом.

Последние эпидемиологические исследования доказали, что использование спермицидов в момент зачатия, во время имплантации и в ранние сроки беременности не вызывает никаких из известных врожденных аномалий.

Показания

- Основной метод контрацепции.
- Вспомогательный метод (например, первый месяц применения ОК или ВМС, послеродовой период, кормление грудью).
- Необходимость дополнительной контрацепции (например, в период овуляции при использовании ВМС и презервативов).
- Использование вместе с диафрагмой или шеечным колпачком.
- Риск передачи венерических заболеваний.

Противопоказания

Аллергия на спермицидные вещества.
Ноноксинол-9 — влагалищный микоз.

Побочные действия

Зуд и жжение в месте применения.

■ Бензалконий

Гинекотекс (Gynecotex)

Верофарм Таблетки вагинальные 20 мг

Фарматекс (Pharmatex)

Innotech Таблетки вагинальные 20 мг
Крем вагинальный 864 мг/туба 72 г
Суппозитории вагинальные 18,9 мг
Тампон вагинальный 60 мг

Катионный детергент, вызывает гибель сперматозоидов, активен также в отношении гонококков, хламидий, трихомонад, вирусов герпеса, стафилококков. Менее активен в отношении гарднерелл, дрожжевых грибков и бледной трепонемы.

Дозировка и применение

Суппозиторий вводят за 5 мин до полового акта, длительность действия — до 4 ч. Таблетку вводят за 5–10 мин (длительность — 3 ч). Крем и тампон начинают действовать немедленно; продолжительность действия крема — 10 ч, тампона — 24 ч.

Перед повторным половым актом таблетку, суппозиторий и крем необходимо применять повторно; тампон — нет.

Контрацептив следует доставать не ранее, чем через 3 ч после полового акта и не позже 24 ч.

■ Ноноксинол-9

Жинофильм (Gynofilm)

Besins Пленка влагалищная 72 мг

Ноноксинол (Nonoxinol)

Atscapharm Суппозитории вагинальные 120 мг

Патентекс овал Н (Patentex Oval N)

Merz Суппозитории вагинальные 75 мг

Стерилин (Sterilin)

Four Суппозитории вагинальные 100 мг

Детергент со спермицидным действием, *in vitro* разрушает бактерии, вирусы и другие микроорганизмы, способные вызывать заболевания, передающиеся половым путем (гонококки, хламидии, гарднереллы, трихомонады, бледные трепонемы, герпес и вирус иммунодефицита человека). Однако практически риск заражения гонореей и хламидийной инфекцией при применении ноноксинола-9 снижается незначительно.

Дозировка и применение

Вводят глубоко во влагалище за 10–15 мин до полового акта. Если в течение 2 ч половой акт не произошел, влагалищную пленку или свечу вводят повторно.

■ Контрацептин

Контрацептин Т (Contraceptinum T)

Нижфарм Суппозитории вагинальные:
Хинозол, 30 мг
Борная кислота, 300 мг
Танин, 60 мг

Оказывает контрацептивное, спермицидное и антисептическое действие.

Дозировка и применение

Вводят глубоко во влагалище за 10–15 мин до полового акта. Если половой акт не начался в течение 1–2 ч, необходимо повторное введение суппозитория. Независимо от прошедшего времени, перед повторным половым актом вводят дополнительный суппозиторий.

Глава 73

Вагинальные средства

При **инфекциях** наружных половых органов обычно применяют средства для местного применения. Чаще всего возбудителями инфекций наружных женских половых органов служат грибки, бактерии и простейшие; соответственно применяют противогрибковые, антибактериальные, антипротозойные, а также комбинированные вагинальные средства. Широкое распространение получили антисептики для интравагинального применения. Отдельную проблему представляет генитальный герпес.

В случае, когда возбудителем инфекции служит гонококк или бледная трепонема, назначают системное антибактериальное лечение.

При **атрофии слизистой влагалища** вследствие эстрогенной недостаточности применяют **эстрогены** интравагинально (см. *Эстриол* на стр. 542). Средства для улучшения обмена веществ в слизистой влагалища см. стр. 537.

Отдельно рассмотрены **прижигающие средства** (стр. 536).

Противогрибковые вагинальные средства

Противогрибковые вагинальные средства обычно применяют при вульвовагинальном кандидозе. Это заболевание нередко рецидивирует; предрасполагающими факторами для развития рецидивов являются сахарный диабет, прием антибиотиков, глюкокортикоидов, беременность, а также использование прогестиновых оральных контрацептивов. Рецидивированию способствует также присутствие других грибов рода *Candida* (не *albicans*), устойчивых к обычным противогрибковым препаратам.

Противогрибковые вагинальные препараты неэффективны для лечения трихомоноза и гарднереллеза.

Рекомендуют воздерживаться от половых контактов все время лечения (в период применения суппозитория с натамицином возможны половые контакты).

Во время беременности противогрибковые вагинальные средства назначают по строгим показаниям; наиболее безопасными препаратами считают **натамицин** и **нистатин**. Безопасность применения в период лактации и у детей не установлена.

Противогрибковые препараты для вагинального применения и их дозировку см. таблицу 73–1 на стр. 530. Комбинированные препараты с миконазолом см. стр. 532, нистатином — стр. 533. Детальное описание противогрибковых средств см. стр. 698.

Таблица 73–1. Противогрибковые препараты для вагинального применения и их дозировка

| Противогрибковое средство | Торговое название | Форма выпуска | Дозировка и применение | |
|---------------------------|---|---|--|--|
| Бутоконазол | Гинофорт (Gynofort) <i>Gedeon Richter</i> | 2 % крем вагинальный с аппликатором 5 г | Вводят однократно содержимое 1 аппликатора | |
| Изоконазол | Гино-травоген (Gyno-travogen) <i>Schering</i> | Суппозитории вагинальные 600 мг | 1 суппозиторий 1 раз в день в течение 3 суток | |
| Клотримазол | Антифунгол (Antifungol) <i>Hexal</i> | Таблетки вагинальные 500 мг 2 % крем вагинальный в тубе 20 г | Полный крем-аппликатор на ночь в течение 7 суток. | |
| | Имидил (Imidil) <i>Lyka</i> | Таблетки вагинальные 100, 200 и 500 мг 1 % крем | | 1 вагинальную таблетку 100 мг на ночь в течение 7 суток, таблетку 500 мг — однократно |
| | Йенамазол (Jenamazol) <i>Schering</i> | 1 и 2 % крем | Таблетки вагинальные 100 и 200 мг | |
| | Кандибене (Candibene) <i>Merckle</i> | 1 % крем | | |
| | Кандид (Candid) <i>Glenmark</i> | Таблетки вагинальные 500 мг | Таблетки вагинальные 100 и 200 мг | |
| | Кандид В6 (Candid V6) <i>Glenmark</i> | 2 % гель вагинальный в тубе 30 г | | |
| | Канестен (Canesten) <i>Bayer</i> | 1 % крем | Таблетки вагинальные 100 мг | |
| | Канизон (Canison) <i>Agio</i> | Таблетки вагинальные 100 мг | | |
| | Клотримазол (Clotrimazol) <i>Многие производители</i> | 1 % крем | Таблетки вагинальные 100 мг | |
| | Фунгинал В (Fuginal V) <i>Rusan</i> | Таблетки вагинальные 100 мг 2 % крем вагинальный в тубах 15, 20 и 30 г | | |
| | Фунгицип (Fungicip) <i>Cipla</i> | Таблетки вагинальные 100 и 200 мг | | |
| | Миконазол | Гинезол 7 (Gynesol 7) <i>Sagmel</i> | Суппозитории вагинальные 100 мг | 1 суппозиторий на ночь в течение 2 недель |
| | | Гино-дактарин (Gyno-daktarin) <i>Janssen-Cilag</i> | Суппозитории вагинальные 100 мг Капсулы вагинальные 200 и 400 мг | |
| | Натамицин | Пимафуцин (Pimafucin) <i>Yamanouchi</i> | Суппозитории вагинальные 100 мг 2 % крем в тубе 30 г | 1 суппозиторий 1 раз в день в течение 3–6 суток. Желательно местное лечение полового партнера кремом |
| Нистатин | Нистатин (Nystatinum) <i>Нижфарм</i> | Суппозитории вагинальные 250 000 ЕД и 500 000 ЕД | 1 суппозиторий 2 раза в день в течение 2 недель | |
| Омоконазол | Микогал (Mycogal) <i>Teva</i> | Суппозитории вагинальные 150, 300 и 900 мг | 1 суппозиторий 150 мг в течение 6 суток, 300 мг — 3 суток, 900 мг — однократно | |
| Циклопирокс | Батрафен (Batrafen) <i>Aventis</i> | 1 % крем вагинальный в тубе 400 мг | Полный крем-аппликатор (5 мг) на ночь в течение не более 2 недель. | |
| | | 1 % крем в тубе 15 г | | |
| Эконазол | Гино-певарил (Gyno-pevaryl) <i>Janssen-Cilag</i> | Суппозитории вагинальные 50 и 150 мг | Полный крем-аппликатор на ночь в течение 2 недель | |
| | Ифенек (Ifenec) <i>Italfarmaco</i> | 1 % крем вагинальный Суппозитории вагинальные 150 мг | | 1 суппозиторий на ночь, продолжительность лечения суппозитория |
| | Экалин (Ecalin) <i>ЖАКА-80, Акрихин</i> | Суппозитории вагинальные 150 мг 1 % крем | 50 мг — 2 недели, 150 мг — 2 дня | |

Антибактериальные вагинальные средства

■ Клиндамицин

Далацин (Dalacin)

Pfizer 2 % крем вагинальный туба 20 г
Суппозитории вагинальные 100 мг

Клиндацин (Clindacin)

Акрихин 2 % крем вагинальный в тубах 20 и 40 г

Клиндамицин эффективен в отношении многих микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз: *Bacteroides sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus sp.*

Всасывается из места аппликации (около 5 %) и способен оказывать системное действие.

Показания

Бактериальный вагиноз, вызванный чувствительными к клиндамицину микроорганизмами.

Противопоказания

Гиперчувствительность, неспецифический язвенный колит, псевдомембранозный колит.

Применение во время беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (особую осторожность соблюдают в I триместре беременности). Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Зуд и местное раздражение, жжение, отек вульвы, кандидоз.

Системные проявления: головокружение, головная боль, изжога, тошнота, рвота, запор или диарея, зуд, сыпь; описано развитие псевдомембранозного колита.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Полный аппликатор (5 г крема, или 100 мг клиндамицина) вводят на ночь в течение 3 суток.

1 суппозиторий вводят 1 раз в сутки на ночь. Курс лечения 3 дня.

■ Хлорамфеникол

Синтомицин (Synthomycinum)

Многие производители Суппозитории вагинальные 250 мг

Не применяют во время беременности и в период лактации. Подробно о системном применении хлорамфеникола и его побочных действиях смотри стр. 679.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Взрослым назначают по 1 суппозиторию 2–3 раза в день (максимально 4 суппозитория в сутки). Курс лечения 7–10 дней (при условии хорошей переносимости — до 2 недель).

Антибактериальные / антипротозойные вагинальные средства

■ Метронидазол

Медазол (Medazol)

Belupo Таблетки вагинальные 500 мг

Метровагин (Metrovagin)

Алтайвитамины Суппозитории вагинальные 500 мг

Метровит (Metrovit)

Нижфарм Суппозитории вагинальные 500 мг

Метрогил (Metrogil)

Unique 1 % гель вагинальный в тубе 30 г

Метронидазол (Metronidazol)

Многие производители 1 % крем и мазь
Таблетки вагинальные 500 мг
Суппозитории вагинальные 125, 250 и 500 мг

Трихопол (Trichopol)

Polpharma Таблетки вагинальные 500 мг

Флагил (Flagyl)

Aventis Суппозитории вагинальные 500 мг

Производное 5-нитроимидазола с антипротозойным и антибактериальным действием. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа*, а также в отношении облигатных анаэробов (*Bacteroides*, *Fusobacterium*).

Детальное описание метронидазола см. стр. 682.

Показания

Трихомонадный и неспецифический бактериальный вагинит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, I триместр беременности. Применение в II–III триместрах беременности и в период лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Побочные действия

Зуд и местное раздражение, жжение, отек вульвы, учащенное мочеиспускание, кандидоз.

Системные проявления: металлический привкус во рту, снижение аппетита, тошнота, запор или диарея, боли в животе, головокружение, головная боль, лейкопения или лейкоцитоз.

Взаимодействие с другими препаратами

Циметидин способен нарушить метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в крови и развитию системных побочных эффектов.

Метронидазол усиливает чувствительность к *алкоголю*, поэтому не следует принимать спиртное во время лечения.

Дисульфирам повышает токсичность метронидазола (перерыв в лечении этими препаратами должен составлять 2 недели).

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Таблетки и суппозитории: при трихомонадном вагините вводят по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 суток, при неспецифическом вагините — по 500 мг 2 раза в день в течение 7 суток. При необходимости одновременно назначают метронидазол внутрь.

Гель: вводят полный аппликатор (5 г, или 50 мг метронидазола) 2 раза в день в течение 5 суток (биодоступность препарата в виде геля позволяет применять более низкие дозы).

■ Орнидазол**Орнисид (Ornisid)**

Abdi Таблетки вагинальные 500 мг

Орниона (Ornioна)

Вертекс Таблетки вагинальные 500 мг

Показания / Противопоказания

Смотри *Метронидазол*.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Назначают взрослым по 1 таблетке 1 раз в сутки (на ночь) в комбинации с приемом внутрь в дозе 1,5 г однократно или по 1 г 1 раз в сутки или по 0,5 г 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 5 дней.

Комбинированные противомикробные вагинальные средства**■ Метронидазол + миконазол****Клион Д (Klion D)**

Gedeon Richter Таблетки вагинальные
Метронидазол, 100 мг
Миконазола нитрат, 100 мг

Нео-Пенотран (Neo-Penotran)

Schering Суппозитории вагинальные
Метронидазол, 500 мг
Миконазола нитрат, 100 мг

Оказывает антибактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие. Спектр дей-

ствия метронидазола см. выше, миконазол эффективен, в основном, в отношении *Candida albicans*.

Метронидазол всасывается в системный кровоток, всасывание миконазола незначительное.

Показания

Вагиниты, вызванные простейшими (*Trichomonas vaginalis*), бактериями или грибами (*Candida*).

Противопоказания

Тяжелое поражение ЦНС, болезни печени, крови, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Во время лечения избегают половых контактов и одновременного употребления алкоголя.

Не применяют в I триместре беременности и в период лактации.

Побочные действия

См. *Метронидазол* выше.

Дозировка и применение

Таблетки ▶

При трихомонадном вагините предварительно смоченную таблетку вводят на ночь в течение 10 суток. При недостаточном эффекте продолжают лечение еще в течение 10 суток. Одновременно принимают метронидазол внутрь.

При кандидозном вагините предварительно смоченную таблетку вводят на ночь в течение 10 суток.

Суппозитории ▶

Вводят на ночь в течение 14 суток или 2 раза в день (утром и вечером) в течение 7 суток. При рецидивирующем и упорном течении назначают 2 раза в день в течение 14 суток.

■ Метронидазол + хлорхинальдон**Гиналгин (Gynalgin)**

ICN Таблетки вагинальные:
Метронидазол, 250 мг
Хлорхинальдон, 100 мг

Оказывает антибактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие. Метронидазол всасывается в системный кровоток, хлорхинальдон всасывается незначительно.

Показания

- Вагиниты, вызванные простейшими (*Trichomonas vaginalis*), бактериями или грибами (*Candida*).
- Профилактика вагинита перед хирургическим лечением гинекологических заболеваний, перед родами, аборт, до и после введения ВМС, перед гистероскопией.

Противопоказания

Тяжелое поражение ЦНС, болезни печени, крови, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Избегают одновременного употребления алкоголя и половых контактов.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

См. Метронидазол выше.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Лечение начинают на 2–4 день после менструации (не следует проводить лечение во время менструации); предварительно смоченную таблетку вводят на ночь в течение 7–10 суток. Возможно проведение повторного курса.

■ Неомидин + нистатин + полимиксин

Полижинакс (Polygynax)

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| <i>Innotech</i> | Капсулы вагинальные: |
| | Неомицина сульфат, 35 000 МЕ |
| | Нистатин, 100 000 ЕД |
| | Полимиксина В сульфат, 35 000 МЕ |

Антибиотики неомидин и полимиксин обладают широким спектром антибактериальной активности, нистатин эффективен в отношении грибов рода *Candida*. Гель диметилполисилоксана, который входит в состав препарата, оказывает обволакивающее и противозудное действие и улучшает трофику слизистой.

Всасывание в системный кровоток компонентов препаратов незначительное.

Показания

Вагиниты, вызванные бактериями или грибами (*Candida*).

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата. Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Данных о развитии системных токсических эффектов не имеется. Возможны аллергические проявления и местное раздражение.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Вводят 1 капсулу (предварительно смоченную в воде) на ночь в течение 12 суток.

■ Неомидин + нистатин + преднизолон + тернидазол

Тержинан (Terjynan)

| | |
|--------------------|---------------------------|
| <i>E. Bouchara</i> | Таблетки вагинальные: |
| | Неомицина сульфат, 100 мг |
| | Нистатин, 100 000 ЕД |
| | Преднизолон, 3 мг |
| | Тернидазол, 200 мг |

Оказывает антимикробное, противогрибковое, а также трихомонацидное и противовоспалительное действие. Всасывание в системный кровоток компонентов препаратов незначительное.

Показания

- Вагиниты, вызванные бактериями или грибами (*Candida*).
- Трихомониаз влагалища.
- Профилактика вагинита перед хирургическим лечением гинекологических заболеваний, перед родами, аборт, до и после введения ВМС, перед гистероскопией.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата. Возможно применение во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Данных о развитии системных эффектов не имеется. Возможны аллергические проявления и местное раздражение.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Вводят 1 таблетку (предварительно смоченную в воде) на ночь в течение 10 суток. В случае подтвержденного кандидоза длительность применения можно увеличить до 20 суток. Не следует прекращать лечение во время менструации.

■ Нифурател + нистатин

Макмирор комплекс (Macmiror complex)

| | |
|------------|--------------------------------------|
| <i>CSC</i> | Крем вагинальный в тубе 30 г, в 1 г: |
| | Нифурател, 100 мг |
| | Нистатин, 40 000 ЕД |
| | Суппозитории вагинальные: |
| | Нифурател, 500 мг |
| | Нистатин, 200 000 ЕД |

Оказывает антимикробное (в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов), противогрибковое (в отношении рода *Candida*) и антипротозойное действие.

Показания

- Вагиниты, вызванные бактериями или грибами (*Candida*).
- Трихомониаз влагалища.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата. Возможно применение во время беременности (соблюдают осторожность в I триместре) и в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение*Интравагинально ▶*

Вводят на ночь 1 суппозиторий или 2–3 г крема (детям — 1–2 г) в течение 8 суток.

Противовирусные вагинальные средства

Генитальный герпес вызывается вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, однако рецидивирующую инфекцию чаще вызывает вирус ВПГ-2. В первые 5 суток от начала заболевания рекомендуют назначить системную противовирусную терапию (уменьшает тяжесть и длительность эпизода герпетической инфекции). Местное лечение считают менее эффективным. Чаще всего используют аналоги нуклеотидов, рекомендуемые дозы внутрь:

- ✓ **ацикловир** по 200 мг 5 раз в день,
- ✓ **или валацикловир** (валтрекс) по 500 мг 2 раза в день,
- ✓ **или фамцикловир** (фамвир) по 250 мг 3 раза в день.

Длительность лечения — 5 суток. Можно использовать другие средства (**алпизарин**, **бонафтон**, **хелепин**; см. стр. 723).

В качестве симптоматических средств применяют солевые ванночки и местно обрабатывают пораженный участок слизистой вазелином.

При рецидивирующем течении генитального герпеса при каждом рецидиве рекомендуют также назначать противовирусные средства внутрь (уменьшают тяжесть и продолжительность рецидива) в течение 5 суток:

- ✓ **ацикловир** по 200 мг 5 раз в сутки,
- ✓ **или валацикловир** (валтрекс) по 500 мг 2 раза в день,
- ✓ **или фамцикловир** (фамвир) по 125 мг 2 раза в день.

При частоте рецидивов генитального герпеса не реже 6 раз в год рекомендуют назначить супрессивную терапию (при частоте рецидивов не реже 6 раз в год решение о проведении супрессивной терапии принимают индивидуально). Назначают внутрь **ацикловир** в дозе 800 мг/сутки (по 200 мг 4 раза в день или по 400 мг 2 раза в день) или **валацикловир** (валтрекс) по 250 мг 2 раза в день. Через год непрерывной противовирусной терапии ее рекомендуют прервать и оценить эффект. Пациентам, у которых число рецидивов остается неприемлемо высоким, рекомендуют продолжить супрессивную терапию.

Можно проводить супрессивную терапию короткими курсами (например, на период отпуска, экзаменов и т. д.).

Учитывая, что ацикловир и другие аналоги нуклеотидов не вызывают эрадикации вируса герпеса, при генитальном герпесе широко используют иммунотерапию: назначают интерфероны (системно или интравагинально) или индукторы интерферона (см.

стр. 789). Может потребоваться вакцинация против герпетической инфекции (см. стр. 774).

Противовирусные средства для системного и местного применения см. стр. 719.

■ Глицирризиновая кислота**Эпиген интим (Epigen intimo)**

ИНВАР 0,1 % спрей: флакон 60 мл
0,1 % крем в тубе 5 мл

Необратимо инактивирует вирусы простого и опоясывающего герпеса, предотвращает репродукцию вируса папилломы человека и, кроме того, индуцирует продукцию интерферона.

Показания

- Инфекции, вызываемые вирусами простого и опоясывающего герпеса.
- Папилломовирусная инфекция.
- Неспецифический кольпит, вагинит, дисбактериоз влагалища.
- Профилактика вирусных инфекций, передающихся половым путем.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение*Местно ▶*

Спрей применяют, предварительно взболтав, с расстояния 4–5 см 6 раз в день в течение 5–10 суток. Вагинально применяют 3–4 раза в день в течение 7–10 суток, для профилактики — до и после полового акта.

Крем наносят на пораженную поверхность 3–5 раз в день.

Местные антисептики**■ Бензидамин****Тантум Роза (Tantum Rosa)**

CSC Порошок: пакет 0,5 г
Одноразовый флакон-спринцовка 140 мл

Стабилизирует клеточные мембраны, ингибирует синтез простагландинов путем подавления активности циклооксигеназы, оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антисептическое действие.

Показания

- Неспецифический вагинит, эктопия шейки матки, эрозивно-воспалительные изменения со стороны зева матки, вульвовагинит, бактериальный вагиноз (в составе комплексного лечения).

- Средство личной гигиены в послеродовом периоде.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Возможно применение во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Редко — сухость во рту, сонливость, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Применяют 2 раза в сутки, раствор готов к употреблению, порошок из пакета растворяют в 500 мл воды.

■ Осарсол

Осарбон (Osarbon)

Нижфарм

Суппозитории вагинальные:
Осарсол, 250 мг
Борная кислота, 300 мг

Осарцид (Osarcidum)

Нижфарм

Суппозитории вагинальные:
Осарсол, 300 мг
Борная кислота, 300 мг
Стрептоцид, 300 мг

Осарсол (ацетарсол) — органический дериват мышьяковой кислоты (содержит 27 % мышьяка), благодаря способности блокировать сульфгидрильные ферментные системы нарушает обменные процессы простейших (трихомонад, амеб) и некоторых спирохет.

Борная кислота и глюкоза, входящие в состав препарата, поддерживают кислую реакцию во влагалище (для снижения риска всасывания мышьяка).

Показания

Трихомоноз: неосложненный (при наличии противопоказаний для применения антипротозойных средств внутрь); рецидивирующий; для полной санации и предупреждения рецидивов и хронизации инфекции; а также при инфекции, вызванной штаммами *Trichomonas vaginalis*, устойчивыми к метронидазолу и другим средствам.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность. Безопасность применения в период лактации не установлена.

Побочные действия

Проявления системного действия мышьяка с развитием желтухи, гепатита, полиневрита.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Вводят по 1 суппозиторию (250–300 мг осарсола) 1 раз в день в течение 10 суток.

■ Повидон-йод (поливидон-йод)

Бетадин (Betadine)

Egis

10 % мазь: туба 20 г
7,5 % р-р наружный: флакон 100 мл
10 % р-р наружный: флакон 30, 120 мл и 1 л
Суппозитории вагинальные 200 мг
Жидкое мыло 75 мг: флакон 120 и 1000 мл

Вокадин (Wokadine)

Wockhardt

1 % р-р наружный: флакон 50 мл
5 % р-р наружный: флакон 100 мл
5 % мазь: туба 15 г
Таблетки вагинальные 200 мг

Йодовидон (Iodovidon)

Многие

производители

1 % наружный р-р: флакон 50 и 100 мл

Йодоксид (Iodoxid)

Нижфарм

Суппозитории вагинальные 200 мг

Йодосепт (Iodosept)

Биосинтез

Суппозитории вагинальные 200 мг

Повидон-йод (Povidone-Iodine)

Zorka

1 % р-р наружный: флакон 100, 500 мл и 5 л
0,75 % р-р пенный наружный: флакон 500 мл и 5 л
1 % мазь: туба 40 г
Суппозитории вагинальные 200 мг

Активное вещество — йод представлен в виде комплекса поливинилпирролидон йода; содержание йода составляет 0,1–1 %. Обладает широким спектром антимикробного действия.

О длительности эффекта можно судить по окрашиванию тканей (когда все количество йода высвободится, ткань потеряет окрашивание).

Показания

- Симптоматическое лечение острого и хронического вагинита, вызванного *Candida albicans*, *Trichomonas* и *Gardnerella vaginalis*.
- Профилактика воспалительных заболеваний и инфекций, передающихся половым путем.

Применяют также для обработки операционного поля, ран, ожогов, пролежней, а также гигиенической обработки больных.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к йоду.
- Гипертиреоз.
- Герпетический дерматит Дюринга.
- Одновременное применение радиоактивного йода.
- II и III триместры беременности (в I триместре назначают по строгим показаниям), лактация.

Побочные действия

Местные проявления аллергии.

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

1 суппозиторий или смоченный тампон вводят во влагалище 1 раз в сутки на ночь в течение 2 недель. При необходимости курс лечения можно продлить.

Местно ▶

Для дезинфекции рук применяют неразведенный раствор с экспозицией 1–2 мин.

Пораженную кожу, ожоги, раны и пролежни обрабатывают разведенным водой раствором в соотношении 1 : 10. Препарат разводят непосредственно перед использованием (разведенный препарат хранить нельзя).

Для гигиенической обработки больного применяют раствор в разведении водой 1 : 100.

■ Хлоргексидин

Гексикон (Hexicon)

Нижфарм

Суппозитории вагинальные
16 мг

Местный антисептик, активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*. Кислотоустойчивые бактерии, споры бактерий, грибы и вирусы проявляют устойчивость; слабо чувствительны также некоторые штаммы *Pseudomonas* и *Proteus*.

Показания

- Трихомонадный кольпит, эрозия шейки матки, зуд вульвы.
- Профилактика венерических заболеваний (в т. ч. гонореи и сифилиса).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфатом и карбоксиметилцеллюлозой), а также с мылами.

Возможно сочетание с детергентами, содержащими катионную группу (бензалконий хлорид, цетримоний бромид).

Дозировка и применение

Интравагинально ▶

Вводят по 1 суппозиторию 3–4 раза в день в течение 7–20 суток.

Для профилактики вводят 1 суппозиторий не позднее 2 ч после случайного полового акта.

Прижигающие средства

■ Поликрезулен

Ваготил (Vagothyl)

Polfa

36 % наружный р-р: флакон 50 мл

Оказывает прижигающее, вяжущее и антисептическое действие с бактерицидным, фунгицидным, противопротозойным и гемостатическим эффектом; ускоряет регенерацию клеток эпителия. Механизм действия связан с высокой кислотностью (рН = 0,6). Применение поликрезулена не приводит к образованию рубцов.

Показания

- Эрозии шейки матки (в т. ч. после электрокоагуляции).
- Эрозии и папиллома уретры.
- Бели, зуд влагалища; кровотечение после соскоба для гистологического исследования.
- Вагинит, вызванный *Trichomonas vaginalis* и *Candida*; бактериальная и трихомонадная инфекция нижних мочевыводящих путей, цистит.
- Ожоги III степени, труднозаживающие раны и язвы.
- Повреждение сосков при лактации.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Данных по применению во время беременности и лактации недостаточно.

Дозировка и применение

При эрозии шейки матки: пропитанный тампон вводят во влагалище на 3 мин 2–3 раза в неделю. Для спринцевания разводят 10–15 мл препарата в 1 л воды.

При язвах слизистой и ожогах: применяют такой же раствор наружно.

С целью гемостаза: пропитанный тампон прикладывают на 2–3 мин.

■ Солковагин

Солковагин (Solcovagin)

ICN

Флакон 0,5 мл

Раствор органических кислот и нитрата цинка в азотной кислоте, вызывает коагуляцию белков кожи и слизистых, некротизирует эктопированный цилиндрический эпителий и субэпителиальную строму. Впоследствии некротическая ткань замещается плоским эпителием.

Показания

Доброкачественные поражения эпителия шейки матки, полипы канала шейки, послеоперационные гранулемы (после гистероскопии).

Противопоказания

Клеточная дисплазия и подозрение на малигнизацию эрозии шейки матки.

Побочные действия

Местное раздражение.

Дозировка и применение*Местно* ▶

Наносят на пораженный участок дважды с интервалом 1–2 мин с помощью ватного тампона диаметром 0,5 см.

Средства, улучшающие обмен веществ**Фитостимулин (Fitostimuline)**

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| <i>Pharma Riace</i> | Суппозитории вагинальные |
| | Р-р для спринцевания: флакон 140 мл |
| | Крем вагинальный в тубе 60 г |

Водный экстракт пшеницы обыкновенной, активизирует регенерацию ткани и защищает раневую поверхность от инфицирования.

Показания

Неспецифический вульвовагинит, восстановление слизистой после специфических вульвовагинитов, дистрофия слизистой в постменопаузе, эрозии и заживление ран после коагуляции.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Не описано.

Дозировка и применение*Местно* ▶

Суппозитории вводят ежедневно на ночь.

Раствором проводят спринцевания 1–2 раза в сутки.

Крем применяют при помощи аппликатора 1–2 раза в сутки.

■ Дезоксирибонуклеат натрия**Деринат (Derinat)**

| | |
|-----------------------|---|
| <i>Техномедсервис</i> | 0,25 % р-р для наружного применения: флакон 10 и 100 мл |
| | 1,5 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 5 мл |

Вытяжка молок осетровых рыб, оказывает метаболическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Показания

Вагинит, эндометрит, бесплодие, вызванное хроническими инфекциями.

Местно: нарушение целостности слизистой влагалища.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Для инъекций: повышение температуры тела, гиперемия и болезненность в месте инъекции. У больных сахарным диабетом возможно развитие гипогликемии (необходим контроль уровня глюкозы в крови).

Дозировка и применение*Внутримышечно* ▶

Назначают по 5 мл 1,5 % раствора с интервалом 24 ч, курс — 10 инъекций.

Интравагинально ▶

Вводят тампон, смоченный раствором, курс: 4–10 суток.

Гормоны и средства, влияющие на обмен веществ

| | |
|--|-----|
| 74. Половые гормоны и антигормоны _____ | 538 |
| 75. Средства для стимуляции овуляции и обеспечения фертильности _____ | 556 |
| 76. Анаболические стероиды _____ | 563 |
| 77. Адренкортикостероиды _____ | 564 |
| 78. Гормоны гипофиза _____ | 572 |
| 79. Аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста _____ | 575 |
| 80. Средства для лечения сахарного диабета _____ | 577 |
| 81. Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы _____ | 594 |
| 82. Средства для коррекции метаболизма костной и хрящевой ткани _____ | 598 |
| 83. Средства для лечения подагры _____ | 614 |
| 84. Базисные средства для лечения ревматических заболеваний _____ | 617 |
| 85. Средства, улучшающие метаболические процессы, антигипоксанты и антиоксиданты _____ | 623 |
| 86. Средства для лечения ожирения _____ | 626 |

Глава 74

Половые гормоны и антигормоны

Гормональное лечение считают терапией выбора при многих гинекологических и эндокринологических заболеваниях: дисфункциональном маточном кровотечении, предменструальном синдроме, эндометриозе, а также при мастопатии и дисменорее. Особое место занимает проблема заместительной гормональной терапии.

При **дисфункциональном маточном кровотечении** в молодом возрасте (*ювенильное кровотечение*) назначают **эстрогены, прогестины** и комбинированные препараты **эстрогены + прогестины**. В *репродуктивном возрасте* препаратами выбора являются комбинированные препараты **эстрогенов + прогестинов**, а также **кломифен** (см. стр. 557). В *менопаузе* чаще назначают **прогестины**, а также антигормоны (**гестринон, даназол**); могут быть эффективны **андрогены**.

При **предменструальном синдроме напряжения** (проявляется эмоциональной лабильностью, беспокойством, агрессивностью, депрессией, вздутием живота и нагрубанием молочных желез) назначают **прогестины** и **гормональные контрацептивы** (см. стр. 515).

При **эндометриозе**, требующем медикаментозного лечения, обычно назначают **прогестины**; применяют также **гестринон, даназол** и **аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона**.

При **мастопатии** (под этим названием объединяют доброкачественные заболевания молочной железы, не связанные с беременностью) препаратами первого ряда считают **прогестины**. При их неэффективности применяют **оральные контрацептивы** с низким содержанием эстрогенов (см. стр. 515), **бромкриптин** (для коррекции скрытой гиперпролактинемии), **даназол** и **аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона**, а также **тамоксифен** (см. стр. 882). Для профилактики рецидива мастопатии назначают комбинированные препараты **эстрогенов и прогестинов** (в т. ч. **оральные контрацептивы**) или один **прогестин**.

Дисменорея (альгоменорея, альгодисменорея) — синдром, проявляющийся болезненными менструациями и не связанный с органической патологией. Определенную роль в развитии патологического процесса играет повышение содержания простагландинов F_2 и $F_{2\alpha}$. Основными средствами для лечения первичной дисменореи (обычно появляется в подростковом возрасте с началом овуляции) считают **прогестины, гормональные контрацептивы**, см. стр. 515, ненаркотические анальгетики, см. стр. 13, а также спазмолитики (**дротаверин**, см. стр. 35).

Гормональная терапия злокачественных новообразований рассмотрена в соответствующем разделе (стр. 879).

Заместительная гормональная терапия

Характер и сроки развития основных климактерических расстройств представлены в таблице 74–1.

Для проведения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе и после кастрации более приемлемы натуральные эстрогены (**эстрадиол**, **эстриол**, **конъюгированные эстрогены**), чем синтетические (**этинилэстрадиол**). Известно, что длительный прием эстрогенов повышает риск развития рака эндометрия. Для снижения риска развития гиперплазии и рака эндометрия женщинам с сохраненной маткой дополнительно к эстрогенам в последние 10–13 дней цикла назначают прогестины. Возможен также постоянный прием комбинированного препарата с эстрогенной и прогестиновой активностью, но этот вариант мало приемлем у женщин в ближайший год после последней менструации, так как в этот срок чаще встречаются нерегулярные маточные кровотечения (в этом случае назначают циклический курс заместительной гормональной терапии). У женщин после гистерэктомии возможен прием одного эстрогенного препарата (прием прогестина может потребоваться при наличии эндометриоза).

Имеются также данные о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, получавших заместительную гормональную терапию. Другие побочные действия при проведении заместительной гормональной терапии см. стр. 541.

Таблица 74–1. **Климактерические расстройства** (по Г. Я. Шварц, 2002)

| | |
|---|---|
| Ранние симптомы (1–3 года до менопаузы) | Вазомоторные симптомы: приливы жара, потливость, сердцебиение, головные боли Психозомоциональные расстройства: раздражительность, сонливость, снижение внимания, депрессия, чувство беспокойства, утрата либидо |
| Средневременные симптомы (через 1–3 года после наступления менопаузы) | Со стороны кожи: сухость кожи, появление морщин, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос, явления гирсутизма Урогенитальные расстройства: сухость слизистой влагалища, зуд и боли при половом сношении, учащенное болезненное мочеиспускание, недержание мочи |
| Поздние обменные нарушения (через 5–10 лет после наступления менопаузы) | Остеопороз Сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия Болезнь Альцгеймера |

В клинической практике применяют различные комбинированные (эстроген + прогестин, эстроген + андроген, эстроген + антиандроген) средства, имеется также новый противоклимактерический препарат **тиболол**. Комбинированные препараты, содержащие эстроген и прогестин, андроген или антиандроген, представлены в таблице 74–2 на стр. 540.

Заместительная гормональная терапия у женщин снижает выраженность вазомоторных симптомов в постменопаузе и менопаузального вагинита, а также способна снизить вероятность развития остеопороза (подробнее см. стр. 598), однако в настоящее время ее не применяют для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

При наличии вагинальной атрофии курс лечения небольшими дозами эстрогенов составляет обычно несколько недель (можно применять *эстриол* местно; см. стр. 542), при необходимости курс лечения повторяют. Для купирования вазомоторных симптомов менопаузы требуется длительный прием эстрогенов (не меньше года). Из числа негормональных средств назначают также **резерпин** (см. стр. 296), **пропранолол** (по 10 мг 3 раза в день; см. стр. 267), **циннаризин** (см. стр. 137). Применяемый ранее для купирования вазомоторных симптомов **клонидин** (клофелин) в настоящее время используют редко из-за выраженных побочных действий.

Так как у женщин с ранним наступлением менопаузы (моложе 45 лет) или после хирургической кастрации высок риск развития остеопороза, им также назначают гормональную заместительную терапию в течение 5–10 лет. У женщин с сохраненной маткой длительный заместительной терапии (более 5 лет) может перевешивать ожидаемую пользу; в этом случае назначают гормональную терапию при наличии дополнительных факторов риска развития остеопороза (низкая масса тела, семейный анамнез, менархе более 16 лет, бесплодие, ранняя менопауза до 40–45 лет, овариэктомия в молодом возрасте).

Заместительная гормональная терапия не оказывает контрацептивного действия, поэтому женщины моложе 50 лет в течение 2 лет после последней менструации и старше 50 лет — в течение 1 года сохраняют возможность забеременеть. Женщины моложе 50 лет без дополнительных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (индивидуальная или семейная тромбофилия в анамнезе, варикозное расширение вен, ожирение, длительная иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма) могут использовать оральные контрацептивы, содержащие невысокие дозы эстрогенов (см. стр. 515), как для контрацепции, так и для заместительной гормональной терапии. По достижении 50 лет прием оральных контрацептивов следует прекратить и перейти на другие средства; для контрацепции используют негормональные методы.

Таблица 74–2. Комбинированные препараты с эстрогенами для заместительной гормональной терапии

| Эстроген + прогестин | | |
|---|---|--|
| Анжелик (Angeliq) <i>Schering</i> | Таблетки: Эстрадиол Дроспиренон | 1 мг 2 мг |
| Дивина (Divina) <i>Orion</i> | Таблетки: Эстрадиола валерат Медроксипрогестерона ацетат | 11 штук + 10 штук 2 мг и 2 мг – и 10 мг |
| Дивитрен (Divitren) <i>Orion</i> | Таблетки: Эстрадиола валерат Медроксипрогестерона ацетат | 70 штук + 14 штук 2 мг и 2 мг – и 20 мг |
| Индивина (Indivina) <i>Orion</i> | Таблетки: Эстрадиола валерат Медроксипрогестерона ацетат | 1 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг; 2 мг/5 мг |
| Климодиен (Klimodien) <i>Schering</i> | Таблетки: Эстрадиола валерат Диеногест | 2 мг 2 мг |
| Климонорм (Klimonorm) <i>Schering</i> | Драже: Эстрадиола валерат Левоноргестрел | 5 штук + 12 штук 2 мг и 2 мг – и 150 мкг |
| Клиогест (Kliogest) <i>Novo Nordisk</i> | Таблетки: Эстрадиол Норэтистерона ацетат | 2 мг 1 мг |
| Паузогест (Pausogest) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки: Эстрадиол Норэтистерона ацетат | 2 мг 1 мг |
| Премелла (Premella) <i>Wyeth-Lederle</i> | Таблетки: Эстрогены конъюгированные Медроксипрогестерона ацетат Плюс — таблетки: Эстрогены конъюгированные Медроксипрогестерона ацетат Цикл — таблетки: Эстрогены конъюгированные Медроксипрогестерона ацетат | 625 мкг 2,5 мг 625 мкг 5 мг 14 штук + 14 штук 625 мкг 625 мкг – 5 мг |
| Триаклим (Triaklim) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки: Эстрадиол Норэтистерона ацетат | 12 штук + 10 штук + 6 штук 2 мг 2 мг и 1 мг – 1 мг и – |
| Трисеквенс (Trisequens) <i>Novo Nordisk</i> | Таблетки: Эстрадиол Норэтистерон | 12 штук + 10 штук + 6 штук 2 мг 2 мг и 1 мг – 1 мг и – |
| Фемостон (Femoston) <i>Solvay</i> | Таблетки 2/10: Эстрадиол Дидрогестерон Таблетки 1/5: Эстрадиол Дидрогестерон | 14 штук + 14 штук 2 мг и 2 мг – и 10 мг 28 штук 1 мг 5 мг |
| Цикло-Прогинова (Cyclo-Progynova) <i>Schering</i> | Драже: Эстрадиола валерат Норгестрел | 11 штук + 10 штук 2 мг и 2 мг – и 500 мкг |
| Эстроген + андроген | | |
| Гинодиан депо (Gynodian depot) <i>Schering</i> | Р-р масляный для инъекций: шприц-ампула 1 мл: Эстрадиола валерат 4 мг Прастерона энантат 200 мг | |
| Эстроген + антиандроген | | |
| Климен (Climen) <i>Schering</i> | Драже: Эстрадиола валерат Ципротерона ацетат | 11 штук + 10 штук 2 мг и 2 мг – и 1 мг |

Эстрогены

Эстрогены необходимы для развития вторичных половых признаков, они также стимулируют развитие гиперплазии и гипертрофии эндометрия. Эстрогены проникают внутрь клетки и взаимодействуют с селективными эстрогенными рецепторами, инициируя синтез РНК, белка, высвобождение факторов роста и цитокинов. Эстрогены вызывают пролиферацию эндометрия, улучшают трофику урогенитального тракта, снижают уровень атерогенных фракций липидов крови, а также препятствуют развитию остеопороза.

Хотя у человека выделены 6 натуральных эстрогенов, в клинической практике использовали только 3 (**эстрадиол**, **эстрон** и **эстриол**). По своей эстрогенной активности эстрадиол в 12 раз сильнее эстрона и в 80 раз — эстриола (**эстрон** в настоящее время в клинической практике не используют). Применяют также синтетические эстрогены (**гексэстрол**, **этинилэстрадиол**).

Эстрогены применяют при патологических состояниях, связанных с недостаточной функцией яичников: при первичной и вторичной аменорее, бесплодии, вторичной половой недостаточности, гипоплазии половых органов и вторичных половых признаков, при климактерических и посткастрационных расстройствах, для профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе, а также слабости родовой деятельности. Применение эстрогенов для лечения злокачественных новообразований см. стр. 884.

Внимание! Применение эстрогенов у женщин повышает риск развития рака матки.

Не применяют эстрогены во время беременности.

Другими важными побочными эффектами при применении эстрогенов являются психическая депрессия, а также тромбофлебит глубоких вен и тромбоз эмболические осложнения. Многолетний прием эстрогенов может также увеличить риск развития рака молочной железы (повышенный риск его развития сохраняется еще в течение 5 лет после отмены длительно применяемых эстрогенов).

При назначении гормональной заместительной терапии следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и возможный риск.

Показания

- Климактерический синдром, перименопауза и постменопауза, гипогонадизм у женщин, состояние после овариэктомии.
- Профилактика и лечение остеопороза в постменопаузе.
- Посткоитальная контрацепция (смотри стр. 520).

Применение эстрогенов в онкологической практике смотри стр. 884.

Для подавления лактации в настоящее время не применяют из-за высокого риска тромбоз эмболических осложнений.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность и лактация.
- Злокачественные новообразования половых органов (матки, яичников, молочной железы) и другие эстрогензависимые неопластические процессы.
- Маточное кровотечение неясной этиологии.
- Тромбофлебит или тромбоз эмболические осложнения, тромбофилия в анамнезе.
- Нарушение функции или опухоли печени, синдром Дабина-Джонсона и Ротора.
- Желтуха или кожный зуд в анамнезе в период предыдущей беременности.
- Сахарный диабет 1-го типа (инсулинзависимый) с поражением сосудов.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Отосклероз с нарушением слуха.

Осторожность проявляют при сахарном диабете, эпилепсии, бронхиальной астме, тяжелой артериальной гипертензии, ИБС, недостаточности кровообращения, цереброваскулярных нарушениях и нарушении функции почек.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, мигрень, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тромбофлебит и тромбоз эмболические осложнения. Применение высоких доз эстрогенов для лечения злокачественных новообразований у мужчин сопряжено с риском развития несмертельного инфаркта миокарда и тромбоз эмболических осложнений.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, метеоризм, холестатический гепатит, желчекаменная болезнь (риск повышен в 2–3 раза), нарушение функции печени, приступ порфирии.

Со стороны половой системы: маточное кровотечение, гиперплазия эндометрия, увеличение размеров матки, рост уже имеющейся миомы матки, фиброзные изменения эндометрия, вагинальный кандидоз, нагрубание груди, повышение либидо.

Другие: нарушение зрения (изменение кривизны роговицы), хлоазма (гиперпигментация лица), нарушение толерантности к углеводам, резкое повышение уровня триглицеридов в крови (у чувствительных пациентов возможно развитие панкреатита), гиперкальциемия у пациентов с раком молочной железы и метастазами в кости, отеки, повышение массы тела, контактный дерматит, *при применении пластыря ТТС* — зуд и гиперемия кожи.

Контроль

Наблюдение у гинеколога не реже 1 раза в год.

Предупреждение

Эстрогены отменяют не менее чем за 1 месяц до проведения плановой хирургической операции. При

отсутствии возможности заблаговременной отмены эстрогенов необходимо проводить гепаринопрофилактику.

Взаимодействие с другими препаратами

Эстрогены снижают эффективность одновременно применяемых *антикоагулянтов, антигипертензивных и противодиабетических средств.*

Индукторы печеночных ферментов (*барбитураты, гризеофульвин, карбамазепин и рифампицин*) снижают концентрацию эстрогенов в крови.

Дозировка и применение

Назначают обычно минимально эффективные дозы эстрогенов и отменяют лечение как можно быстрее. При необходимости проведения длительного курса необходимо регулярно обследоваться у гинеколога.

Циклический прием эстрогенов (в течение 3 недель с недельным перерывом) сопряжен с меньшим риском развития побочных действий, чем постоянный прием.

■ Эстрадиол

Внутрь ▶

Прогинова (Progynova)

Schering Драже 2 мг эстрадиола валерат

Эстрофем (Estrofem)

Novo Nordisk Таблетки 2 мг

Наружно ▶

Дерместрил (Dermestril)

CSC Пластырь ТТС 25, 50 и 100 мкг/сутки

Дивигель (Divigel)

Orion 0,1 % гель пакет 0,5 и 1 мг

Климара (Climara)

Schering Пластырь ТТС 50 и 100 мкг/сутки

Эстрадерм (Estraderm)

Novartis Пластырь ТТС 25, 50 и 100 мкг/сутки

Эстрогель (Oestrogel)

Besins Гель: флакон с дозатором 0,75 и 1,5 мг/доза

Назальный спрей ▶

Октодиол (Octodiol)

Servier Назальный спрей 150 мкг/доза: флакон 60 доз

Парентерально ▶

Эстрадиола валерат (Estradiol valerat)

Многие производители 1, 2 и 4 % масляный р-р эстрадиола валерата для инъекций: флакон 10 мл

Естественный эстроген — полный агонист эстрогенных рецепторов.

Комбинированные препараты, содержащие эст-

радиол и прогестин, андроген или антиандроген, см. таблицу 74–2 на стр. 540.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При эстрогенной недостаточности назначают по 1–2 мг 1 раз в день в течение 21 суток, затем делают 7-дневный перерыв. Продолжительность курса — до 6 месяцев.

Для профилактики остеопороза доза составляет по 0,5 мг 1 раз в день в течение 23 суток, затем делают 5-дневный перерыв.

Трансдермально — пластырь ТТС ▶

Накладывают пластырь на неизменный участок кожи на бедре, пояснице или животе (места аппликации чередуют). Терапевтический эффект развивается через 2 ч и продолжается в течение 3–4 суток. Начальная доза составляет 50 мкг/сутки. Пластырь меняют 2 раза в неделю (целесообразно накладывать ТТС в определенные дни недели). Максимальная суточная доза — 100 мкг. В качестве поддерживающей дозы применяют минимально эффективную (коррекцию дозы проводят ежемесячно).

При сохраненной матке после 3-х недельного применения делают 1-недельный перерыв или комбинируют в последние две недели каждого месяца с приемом **прогестинов** (в конце такого «цикла» может возникнуть маточное кровотечение), у женщин с удаленной маткой препарат применяют непрерывно.

Трансдермально — гель ▶

Наносят гель тонким слоем на неизменную кожу живота 1 раз в сутки по 1–2 дозы (площадь нанесения должна составлять 1–2 ладони). Применяют препарат непрерывно или циклично.

Интраназально ▶

Назначают по 1 дозе в каждую ноздрю 1 раз в день постоянно или в течение 21–28 суток с 2–7-дневным перерывом. В зависимости от клинического эффекта дозу снижают или увеличивают до 1–4 доз/сутки. При сохраненной матке требуется одновременный прием **прогестинов** в течение не менее 12 суток на протяжении каждого цикла.

Парентерально ▶

При средней тяжести и тяжелых климактерических расстройствах вводят по 10–20 мг 1 раз в 4 недели.

Гинодиан депо (эстрадиола валерат + прастерона энантат; см. таблицу 74–2 на стр. 540) вводят по 1 мл 1 раз в 4 недели, по достижении терапевтического эффекта интервалы между введениями можно увеличить до 6 недель.

■ Эстриол

Овестин (Ovestin)

Organon Таблетки 1 и 2 мг
0,1 % крем вагинальный в тубе 15 г
Суппозитории вагинальные 0,5 мг

Эстрокад (Estrokad)

Dr. Kade Суппозитории вагинальные 0,5 мг

Натуральный эстроген, обладает очень коротким периодом полувыведения, практически не вызывает пролиферации эндометрия, поэтому не требует комбинации с прогестинами и не вызывает кровотечений отмены.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 4–8 мг 1 раз в день в течение 2–3 недель, затем дозу постепенно снижают до 1–2 мг/сутки.

Интравагинально ▶

Крем или свечу закладывают по 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 недель, затем дозу снижают до 0,5 мг 1 раз в 2 недели.

■ Эстрогены конъюгированные

Премарин (Premarin)

Wyeth-Lederle Таблетки 0,625 и 1,25 мг

Натуральный препарат, получаемый из мочи беременных кобыл. Содержит в своем составе эстрон, эквипин и некоторые другие соединения с эстрогенной активностью.

Комбинированный препарат, содержащий конъюгированные эстрогены и прогестин (*Премелла*) см. таблицу 74–2 на стр. 540.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Суточная доза составляет 0,625–1,25 мг; при циклическом курсе принимают ее в течение 21 суток, затем делают 7-дневный перерыв.

При вазомоторных симптомах эстрогенной недостаточности доза составляет 0,625 мг/сутки, при атрофическом вагините и диффузной атрофии наружных половых органов — 0,3–1,25 мг/сутки, при остеопорозе — 0,625 мг/сутки циклически или постоянно.

Премелла назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки; в некоторых случаях рекомендуют начинать лечение с 2 таблеток (доза медроксипрогестерона составляет в этом случае 5 мг), после достижения аменореи или через 12 месяцев лечения дозу снижают до 1 таблетки 1 раз в сутки. При возобновившемся кровотечении возвращаются к дозе по 2 таблетки 1 раз в сутки.

После хирургической кастрации и при первичной недостаточности яичников доза составляет 1,25 мг/сутки, при гипогонадизме у женщин — 2,5–7,5 мг/сутки в течение 20 суток с 10-дневным перерывом (если менструация не наступила, курс лечения следует повторить).

При дисфункциональном маточном кровотечении назначают 3,75–7,5 мг/сутки в течение 20 дней (в последние 5–10 дней — в сочетании с прогестинном).

■ Гексэстрол

Синэстрол (Synoestrol)

Многие производители 0,1 и 2 % масляный р-р для инъекций: ампула 1 мл
Таблетки 1 мг

Синтетический эстроген — производное стилибена, отличается по химическому строению от стероидных эстрогенов, но близок к ним по оказываемым эффектам. Применение для лечения злокачественных новообразований см. стр. 884.

Дозировка и применение

При гипогенитализме (недоразвитии наружных половых органов), врожденной аменорее (отсутствии менструаций) и резко недоразвитой матке назначают 1–2 мг внутримышечно или 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 4–6 недель и более. При наличии эффекта назначают затем **прогестерон** (5 мг в день внутримышечно) или **этистерон** (прегнин; по 10 мг 3 раза в день внутрь) в течение 6–8 дней. В случае необходимости курс гормонотерапии проводят повторно.

При вторичной аменорее (прекращении нормальных менструальных циклов на период более 6 месяцев) назначают 1–2 мг в сутки в течение 15–20 дней, затем в течение 6–8 дней применяют **прогестерон** или **этистерон** (прегнин) в указанных дозах.

При гипоолигоменорее (скудных кратковременных менструациях) назначают 1 мг внутримышечно или внутрь 1 раз в сутки или через день в течение первой половины межменструального периода.

При бесплодии на почве недоразвития матки назначают 1 мг внутримышечно или 1–2 мг внутрь в первые 7–8 дней после менструации.

При климактерических расстройствах доза для приема внутрь составляет 0,5–1 мг.

■ Этинилэстрадиол

Микрофоллин (Microfollin)

Gedeon Richter Таблетки 0,05 мг

Этинилэстрадиол (Aethinyloestradiol)

Биореактор Таблетки 0,05 мг

Синтетический эстроген, входит в состав многих контрацептивных средств (см. стр. 515). Применение при злокачественных новообразованиях см. стр. 885. Иногда назначают при наследственной геморрагической телеангиэктазии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При климактерических расстройствах (преимущество имеют препараты натуральных эстрогенов) применяют 0,05 мг/сутки циклически (в течение 3 недель с недельным перерывом). После ранней кастрации может потребоваться более высокая начальная доза — по 0,05 мг 3 раза в день. Прекращают

лечение как можно раньше (следует попытаться отменить препарат через 3–6 месяцев).

При аменорее и олигоменорее назначают 0,02–0,1 мг/сутки в течение 20 дней, после чего назначают внутримышечно по 5 мг/сутки **прогестерона** в течение 5 дней.

При дисменорее назначают 0,01–0,03 мг/сутки, начиная с 4–5-го дня менструального цикла, в течение 20 дней каждые 2–3 месяца.

При обычных угрях назначают 0,03–0,06 мг/сутки, детям и подросткам в период полового созревания — 0,01–0,03 мг/сутки.

Прогестины

Прогестины (прогестагены, гестагены) — группа соединений, оказывающих действие, схожее с действием гормона желтого тела. Разные препараты обладают различной степенью прогестагенной, андрогенной, эстрогенной или антиэстрогенной активности. Выделяют прогестерон и его производные (дидрогестерон, гидроксипрогестерон, медроксипрогестерон) и аналоги тестостерона (норэтистерон, норгестрел и его производные). Последние оказывают более выраженное андрогенное действие, в большей степени тормозят пролиферацию эндометрия, а также оказывают неблагоприятное действие на липидный обмен (за счет снижения синтеза липопротеидов высокой плотности).

Хотя прогестины широко применяют при меноррагии (они способствуют снижению кровопотери во время месячных), они менее эффективны чем **транексамовая кислота** (см. стр. 346) и (при сопутствующей дисменорее) **мефенамовая кислота**. У женщин, нуждающихся в контрацепции, можно использовать прогестерон-высвобождающее внутриматочное средство (см. стр. 525). У молодых женщин методом выбора считают **оральную контрацепцию** (см. стр. 515).

Кроме того, прогестины позволяют уменьшить выраженность вазомоторных симптомов и риск развития остеопороза в постменопаузе, снижают риск развития мастодии и мастопатии. Их назначают при проведении заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе или после хирургической кастрации при сохраненной матке (прогестины препятствуют развитию кистозной гиперплазии эндометрия). Прогестины применяют также для уменьшения проявлений предменструального синдрома напряжения.

Использование прогестинов при привычном выкидыше в I триместре беременности см. *Предупреждение*.

Показания

- Все виды прогестиновой недостаточности, включая бесплодие, привычный и угрожающий выкидыш (см. *Предупреждение*), синдром предменст-

руального напряжения, дисменорея, вторичная аменорея (в комбинации с эстрогенами).

- Нерегулярный месячный цикл, дисфункциональное маточное кровотечение.
- Заместительная гормональная терапия (в комбинации с эстрогенами).
- Эндометриоз.
- Мастопатия.
- Контрацепция — **медроксипрогестерон** (см. стр. 523), **ацетомепрегенол**, **линестрелол**, **норэтистерон** (см. стр. 515–517).

Применение прогестинов для лечения злокачественных новообразований см. стр. 885.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Рак молочной железы (неметастатический) и репродуктивных органов.
- Нарушение функции печени, порфирия, синдром Дабина-Джонсона и Ротора.
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Тромбофилия (тромбофлебит, инсульт и тромбоэмболические осложнения в анамнезе).
- Неполный выкидыш.
- Отосклероз с нарушением слуха.

Осторожно назначают женщинам, у которых следует избегать задержки жидкости: при нарушении функции почек (особенно во время предыдущей беременности), сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, бронхиальной астме, заболеваниях ЦНС (в т. ч. мигрени, эпилепсии, депрессии); гиперлипидемии, внематочной беременности в анамнезе. При сахарном диабете отмечено снижение толерантности к глюкозе.

Применение во время беременности и в период лактации

Прогестерон внутрь и интравагинально (*Утрожестан*) не назначают во II–III триместрах беременности. Инъекции прогестерона не применяют во время беременности.

Дидрогестерон применяют по показаниям во время беременности и в период лактации.

Медроксипрогестерон не применяют во время беременности и в период лактации.

Гидроксипрогестерон не применяют во второй половине беременности.

Побочные действия

Со стороны половой системы: нарушение менструального цикла, «прорывные» кровотечения, нагрубание молочных желез, галакторея, гирсутизм, хлоазма (гиперпигментация лица), алопеция, изменение либидо, эрозии шейки матки, генитальный кандидоз.

Со стороны ЦНС: бессонница, раздражительность, сонливость, ощущение усталости, слабость, депрессия, головная боль.

Со стороны ЖКТ: тошнота, боли и дискомфорт в животе, холестатическая желтуха, повышение концентрации билирубина и активности в крови печеночных ферментов, снижение протромбинового индекса.

Другие: тромбофлебит, лихорадка, отеки, изменение массы тела, лунообразное лицо, остеопороз, нарушение толерантности к глюкозе, угревая сыпь, крапивница, зуд, анафилаксия и анафилактоидная реакция.

Предупреждение

Первоначально прогестины применяли в I триместре беременности для предотвращения привычного выкидыша и для лечения угрожающего аборта, однако достоверных данных об эффективности их использования по этому показанию нет. Причиной выкидыша обычно является неполноценность оплодотворенной яйцеклетки, на что прогестины повлиять не в состоянии. В то же время, способность расслаблять миометрий может удлинить время спонтанного выкидыша у женщин с неполноценной яйцеклеткой. Более того, есть доказательства наличия потенциального риска для плода при назначении прогестинов в первые 4 месяца беременности. В некоторых сообщениях связывают применение прогестинов в I триместре беременности с развитием аномалий половых органов у плодов женского и мужского пола, врожденных пороков сердца и недоразвитием конечностей. Риск развития гипоспадии, составляющий 5–8 на 1000 родов в общей популяции, может почти удвоиться при применении прогестинов.

Ряд зарубежных руководств не рекомендует назначать прогестины в I триместре беременности. Если пациентка применяла прогестины в течение первых 4 месяцев беременности или забеременела на фоне приема прогестинов, рекомендуют предупредить ее о существующем риске для плода.

Однако производители некоторых прогестинов рекомендуют назначать прогестины при угрозе выкидыша и угрожающем аборте, в основном, при недостатке лютеиновой фазы.

Взаимодействие с другими препаратами

Прогестерон усиливает действие бромкриптина и системных прокоагулянтов, ослабляет — антикоагулянтов.

■ Прогестерон

Натуральный гормон желтого тела, способствует переходу слизистой матки из пролиферативной в секреторную фазу, создает необходимые условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Оказывает также токолитическое действие (расслабляет мускулатуру матки и маточных труб), активирует рост секреторного отдела ацинусов молоч-

ных желез и стимулирует лактацию, увеличивает (в малых дозах) или подавляет (в больших) продукцию гонадотропных гормонов гипофиза. Не обладает андрогенной активностью.

Дозировка и применение

Утрожестан (Utrogestan)

Besins Капсулы 100 мг

Внутрь ▶

При недостатке лютеиновой фазы (синдром предменструального напряжения, фиброзно-кистозная мастопатия, дисменорея, пременопауза) назначают 200–300 мг/сутки на 2 приема в течение 10 дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла).

При проведении заместительной гормональной терапии (на фоне приема **эстрогенов**) назначают 200 мг/сутки в течение 10–12 дней.

Интравагинально ▶

При полном отсутствии прогестерона (отсутствии яичников) вводят по 1 капсуле в сутки (на фоне терапии **эстрогенами**) в 13–14-е дни цикла, затем по 1 капсуле 2 раза в сутки с 15-го по 26-й день цикла. В случае наступления беременности дозу повышают на 100 мг/сутки через каждую неделю до максимальной 600 мг/сутки на 3 введения. Длительность применения этой дозы — до 60 дней.

При экстракорпоральном оплодотворении вводят интравагинально 400–600 мг/сутки, начиная с дня инъекции **хорионического гонадотропина** и до 12 недель беременности.

При бесплодии, связанном с нарушением лютеиновой фазы, вводят интравагинально 200–300 мг/сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 суток. При задержке менструации или установлении беременности лечение продолжают.

При угрозе выкидыша назначают интравагинально по 100–200 мг 2 раза в день до 12 недель беременности.

Прогестерон (Progesteron)

Многие 1 и 2,5 % масляный р-р для
производители инъекций: ампула 1 мл

Парентерально ▶

При аменорее и дисфункциональном маточном кровотечении вводят внутримышечно по 5–10 мг/сутки в течение 6–8 дней.

Прожестожель (Progestogel)

Besins 1 % гель 2,5 мг/доза: туба 80 г

Наружно ▶

При мастодинии и мастопатии наносят на кожу каждой молочной железы по 1 дозе (2,5 мг) 2 раза в день (в т. ч. в дни менструации). Разрешено приме-

нение прожестожеля во время беременности.

При наружном применении побочных действий не отмечено.

■ Дидрогестерон

Дюфастон (Duphaston)

Solvay Таблетки 10 мг

Ретропрогестерон (является зеркальным отражением молекулы прогестерона), не обладает андрогенной, эстрогенной и кортикоидной активностью, не подавляет овуляцию. Прогестагенная активность в 10–30 раз сильнее, чем у прогестерона.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При бесплодии, связанном с нарушением лютеиновой фазы, назначают по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла, курс лечения составляет не менее 6 месяцев. В случае развития беременности рекомендуют продолжить лечение до 20-й недели беременности по 10 мг 2 раза в день.

При угрозе выкидыша принимают 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов. При недостаточном эффекте дозу повышают на 10 мг через каждые 8 ч. По достижении эффекта лечение продолжают еще в течение 1 недели, после чего дозу постепенно снижают. Если вновь появились симптомы угрозы выкидыша, возвращаются к прежней эффективной дозе.

При привычном выкидыше лечение начинают с зачатия по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла. После зачатия продолжают прием до 20 недель беременности, затем препарат постепенно отменяют.

При синдроме предменструального напряжения доза составляет по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла в течение 3–6 месяцев.

При дисменорее — по 10 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 3–6 месяцев.

При нерегулярном месячном цикле — по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла.

При вторичной аменорее — по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла в комбинации с **эстрогенами** (принимают с 1-го по 25-й день цикла). Курс лечения — 3 месяца.

При дисфункциональном маточном кровотечении для остановки кровотечения назначают по 10 мг 2 раза в день в течение 5–7 суток в комбинации с **эстрогенами**. Профилактическая доза составляет по 10 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла в течение не менее 3 месяцев.

Для заместительной гормональной терапии в менопаузе на фоне постоянного приема **эстрогенов** доза составляет по 10 мг 1 раз в сутки в течение первых 12–14 дней календарного месяца, на фоне циклической терапии **эстрогенами** — по 10 мг 1 раз в сутки в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов.

При необходимости суточную дозу повышают вдвое.

При эндометриозе назначают по 10 мг 2–3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Минимальный курс — 3 месяца, эффект достигается после длительности лечения 6–9 месяцев.

■ Медроксипрогестерон

Вераплекс (Veraplex)

Teva Таблетки 100, 250 и 500 мг

Депо-Провера (Depo-Provera)

Pfizer Суспензия для инъекций 150 мг/флакон 1 мл

Медроксипрогестерон (Medroxyprogesterone)

ЛЭНС-фарм Суспензия для инъекций 500 мг/флакон 3,3 мл и 1000 мг/флакон 6,7 мл

Провера (Provera)

Pfizer Таблетки 5 и 10 мг

Циклотал (Cyclotal)

CSC Таблетки 100 и 500 мг

Производное прогестерона, оказывает умеренное антиэстрогенное, антиандрогенное и анаболическое действие.

Применение медроксипрогестерона в качестве контрацептивного средства (*Депо-Провера Противозачаточный*) см. стр. 523, в онкологической практике — стр. 886.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При дисфункциональных (ановуляторных) маточных кровотечениях назначают в дозе 5–10 мг/сут в течение 10 дней. Через 3–7 дней после отмены препарата начинается кровотечение, связанное с отменой прогестина. После этого терапию можно повторить, начиная с 16-го дня цикла в течение 2–3 циклов.

С целью дифференциальной диагностики первичной и вторичной аменореи назначают в дозе 5–10 мг/сут в течение 10 дней.

При терапии эстрогенами назначают по 5–10 мг/сут в течение как минимум 10 дней, начиная с 16-го дня 25-дневного курса лечения эстрогенами.

Для профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе назначают с 12–13-го по 25-й день месяца по 5–10 мг 1 раз в день.

Внутримышечно ▶

Для купирования вазомоторных симптомов менопаузы назначают по 150 мг 1 раз в 3 месяца.

При эндометриозе доза составляет по 50 мг 1 раз в неделю или по 100 мг 1 раз в 2 недели в течение не менее 6 месяцев.

■ Гидроксипрогестерон

Оксипрогестерона капронат (Oxyprogesteroni caproas)

ФармаДон 12,5 % масляный р-р для инъекций: ампула 1 мл

Производное прогестерона, оказывает более продолжительное действие.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При привычном или угрожающем выкидыше (применяют только в первой половине беременности) вводят по 125–250 мг 1 раз в неделю.

С целью нормализации менструального цикла вводят 65–125 мг на 20–22-й день цикла.

При аменорее назначают непосредственно после прекращения применения **эстрогенов** 250 мг на 1 или 2 введения.

■ Ацетомепрегенол

Ацетомепрегенол (Acetomepraegenolum)

Биореактор Таблетки 0,5 мг

Синтетический прогестин. Входит также в состав комбинированного орального контрацептива **эгестренол**, см. стр. 517.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При угрожающем выкидыше назначают по 0,5–1 мг 1–3 раза в день в течение 7–10 суток, при привычном выкидыше — по 0,5–2 мг/сутки в течение 1–2 месяцев (30–60 мг на курс).

При дисфункциональном маточном кровотечении доза составляет 0,5–2,5 мг/сутки с 15-го по 24-й день цикла.

Для контрацепции принимают 0,5 мг на ночь в течение не более 1 года.

■ Линестренол

Оргаметрил (Orgametрил)

Organon Таблетки 5 мг

Синтетический прогестин, в организме превращается в норэтистерон (см. далее). Оказывает выраженное прогестагенное действие, подавляет овуляцию, обладает также умеренным андрогенным эффектом. Применяют с целью контрацепции (препарат **экслютон**), см. стр. 517.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При эндометриозе и дисфункциональном маточном кровотечении назначают 5–15 мг/сутки; курс лечения при эндометриозе составляет не менее 6 месяцев, при меноррагии продолжают прием линестренола еще в течение 3 циклов после прекращения кровотечения с 14-го по 25-й день цикла по 5 мг/сутки.

При предменструальном синдроме доза составляет 5 мг/сутки с 14-го по 25-й день цикла.

При аменорее после предварительной терапии **эстрогенами** (**этинилэстрадиол** 20–50 мкг/сутки в течение 25 суток) назначают линестренол по 5–10 мг/сутки во второй половине цикла (с 14-го по 25-й день цикла). Менструальное кровотечение наступает обычно через 3 дня после отмены препаратов.

Для подавления менструации, овуляции, при овуляторных болях и дисменорее назначают 5 мг/сутки. Лечение начинают с 5-го (лучше — с 1-го) дня цикла и проводят длительно (до нескольких месяцев). Если несмотря на лечение наступает прорывное кровотечение, дозу препарата повышают до 10–15 мг/сутки.

Для заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе принимают 2,5–5 мг/сутки в течение 12–15 суток в месяц (при этом непрерывно принимают **эстроген** в минимально эффективной дозе).

При мастопатии доза составляет 5 мг/сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение не менее 3–4 месяцев.

Для контрацепции принимают по 0,5 мг 1 раз в сутки.

■ Норэтистерон

Норколут (Norcolut)

Gedeon Richter Таблетки 5 мг

Примолют-нор (Primolut-nor)

Schering Таблетки 5 и 10 мг

Прогестин — производное 19-нортестостерона. Оказывает большее вирилизующее действие, чем прогестерон. Входит в состав некоторых оральных контрацептивов, см. стр. 517.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При предменструальном синдроме назначают 5 мг/сутки с 16-го дня цикла в течение 10 суток, при недостаточном эффекте лечение начинают на 5-й день цикла и продолжают в течение 21 суток.

При эндометриозе у женщин старше 40 лет назначают 5–10 мг/сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев, при аденомиозе — 5 мг/сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев, или начинают лечение с приема 2,5 мг/сутки, начиная с 5-го дня цикла, затем повышают постепенно дозу на 2,5 мг/сутки через каждые 2–3 недели в течение 4–6 месяцев.

Для переноса срока очередной менструации назначают по 5 мг 1–2 раза в сутки, начиная за 3 дня до наступления ожидаемой менструации, в течение не более 10–14 суток.

При дисфункциональном маточном кровотечении доза составляет 5–10 мг/сутки в течение 6–12 дней, для предупреждения рецидивов принимают по 5 мг 1 раз в день с 16-го по 25-й день цикла.

После операции по поводу железисто-кистозной дисплазии эндометрия назначают по 5–10 мг 1 раз в

день с 16-го по 25-й день цикла в течение 4–6 месяцев.

Для предупреждения лактации назначают 10–20 мг/сутки, постепенно уменьшая дозу.

■ Этистерон

Прегнин (Pregnin)

Мосхимфарм-
препараты

Таблетки 10 мг

Синтетический аналог прогестерона, близок по строению к тестостерону. Оказывает большее вирилизующее действие, чем прогестерон.

Дозировка и применение

Под язык ▶

Назначают при недостаточности желтого тела, аменорее и дисменорее по 10–20 мг 2–3 раза в день (таблетка должна целиком раствориться во рту), при дисфункциональном маточном кровотечении дозу повышают до 50–60 мг/сутки.

Тиболон

Лививал (Livial)

Organon

Таблетки 2,5 мг

Синтетический стероид, сочетающий свойства эстрогена, гестагена, а также, в небольшой степени, андрогена. Стабилизирует функцию гипоталамо-гипофизарной системы, снижая выработку гонадотропных гормонов у женщин с удаленными яичниками или в постменопаузе; у женщин фертильного возраста нарушает овариально-яичниковую функцию и подавляет овуляцию.

Тиболон назначают не ранее 12 месяцев после наступления менопаузы.

Показания

Климактерические проявления (депрессия, приливы, потливость, изменение либидо) у женщин в постменопаузе (в т. ч. хирургической); профилактика остеопороза (данных о его эффективности при этом состоянии пока недостаточно).

Противопоказания

Гормонозависимые опухоли (в т. ч. в анамнезе), кровотечение из влагалища неясной этиологии, срок менее 1 года после последней менструации, тромбозы и тромбоэмболии, нарушение мозгового кровообращения, нарушение функции печени, беременность, лактация.

Осторожно назначают при эпилепсии, мигрени, нарушении функции почек.

Побочные действия

Увеличение массы тела, головокружение, головная боль, боли в спине, руках и ногах, расстройства

зрения, нарушение функции печени, себорея, отеки голеней, кровотечение из влагалища, гирсутизм, желудочно-кишечные расстройства.

Контроль

Показатели липидного обмена, гликемия у больных сахарным диабетом, печеночные функциональные пробы.

Взаимодействие с другими препаратами

Тиболон нарушает толерантность к глюкозе и повышает потребность в *сахароснижающих средствах*, потенцирует действие *антикоагулянтов*.

Индукторы микросомальных ферментов (*карбамазепин, фенитоин, рифампицин*) ускоряют метаболизм тиболона.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 2,5 мг/сутки в течение не менее 3 месяцев.

Андрогены

Эндогенный мужской половой гормон тестостерон необходим для формирования мужских половых органов и развития вторичных половых признаков. Помимо специфического действия, он влияет на обмен веществ (в т. ч. азотистый и фосфорный), оказывает анаболическое действие (однако применение андрогенов в качестве анаболических препаратов ограничено их андрогенным эффектом), усиливает эритропоэз.

Гипогонадизм у мужчин — появление характерных симптомов на фоне снижения содержания тестостерона в крови: снижение либидо, эректильная дисфункция, снижение мышечной массы, остеопороз, депрессия, анемия, уменьшение вторичных половых признаков, яичек, полового члена. Гипогонадизм у пожилых мужчин получил название андропаузы.

В клинической практике андрогены назначают мужчинам при половом недоразвитии, нарушении функции половой системы, климактерическом синдроме (возрастном андрогенном дефиците). При гипопитуитаризме андрогены вызывают усиление полового развития и потенции, но не влияют на фертильность. Потенциальный риск при проведении тестостерон-заместительной терапии см. таблицу 74–3.

Введение андрогенов женщинам снижает выработку гонадотропинов гипофизом и половых гормонов, вызывает атрофию эндометрия и подавление функции молочных желез. Иногда их применяют для лечения климактерических расстройств при наличии противопоказаний к применению эстрогенов, при дисфункциональном маточном кровотечении у пожилых женщин.

Таблица 74–3. Потенциальный риск при проведении тестостерон-заместительной терапии (*N Engl J Med, 2004*)

| Потенциальный риск | Комментарии |
|---|---|
| Сердечно-сосудистые заболевания | Существующие данные говорят об отсутствии повышенного риска или даже о возможной пользе заместительной терапии |
| Липидный профиль | Большинство исследований показало отсутствие влияния при использовании физиологических доз |
| Эритроцитоз ¹ | В зависимости от лекарственных форм частота варьирует от 3–18 % (для трансдермальных систем) до 44 % (для инъекций). Необходим контроль уровня гемоглобина и гематокрита до начала лечения и периодически |
| Задержка жидкости | Редко имеет клиническое значение |
| Доброкачественная гиперплазия предстательной железы | Редко имеет клиническое значение (не отмечено появления симптомов задержки мочи у пациентов с аденомой простаты) |
| Рак предстательной железы | Противопоказание к проведению заместительной терапии; риск развития рака при проведении терапии неизвестен. Требуется контроль (включая ректальное исследование) до начала лечения и периодически |
| Гепатотоксичность | Характерна для препаратов, принимаемых внутрь |
| Ночное апноэ | Редко |
| Гинекомастия | Редко, обычно обратима |
| Кожные реакции | Часто для пластыря (до 6 %), редко для геля (до 5 %), еще реже для других лекарственных форм |
| Акне и жирная кожа | Нечасто |
| Атрофия яичек и infertility | Часто, особенно у молодых; обычно обратимы при прекращении лечения |

¹Риск эритроцитоза выше при имеющейся предрасположенности (например, при хронических обструктивных заболеваниях легких).

■ Тестостерон

Внутрь ▶

Андриол (Andriol)

Organon

Капсулы тестостерона ундеканат 40 мг

Парентерально ▶

Небидо (Nebido)

Schering

Р-р масляный для инъекций тестостерона ундеканат 250 мг/мл: амп. 4 мл

Омнадрен 250 (Omnadren 250)

Jelfa

Р-р масляный для инъекций: ампула 1 мл:
Тестостерона пропионат, 30 мг
Тестостерона фенилпропионат, 60 мг
Тестостерона капронат, 100 мг
Тестостерона изокапронат, 60 мг

Сустанон 250 (Sustanon 250)

Organon

Р-р масляный для инъекций: ампула 1 мл:
Тестостерона пропионат, 30 мг
Тестостерона фенилпропионат, 60 мг
Тестостерона деканат, 100 мг
Тестостерона изокапронат, 60 мг

Тестостерона пропионат (Testosteroni propionatis)

ФармаДон

1 и 5 % р-р масляный для инъекций: ампула 1 мл

Имплантат ▶

Тестостерон (Testosterone)

Organon

Имплантат 100 мг

Пластырь-ТТС ▶

Андропатч (Andropatch)

Glaxo

Пластырь ТТС 2,5 мг/сутки и 5 мг/сутки

Гель ▶

Андрогель (AndroGel)

Solvay

1 % гель в тубах 2,5 и 5 г

Показания

У мужчин ▶

Задержка полового развития, недоразвитие половых органов, гипопитуитризм, эндокринная импотенция, посткастрационный синдром, климактерический синдром (возрастной андрогенный дефицит), остеопороз.

Эффективность при олиго- и аспермии не подтверждена клиническими исследованиями.

У женщин ▶

Гиперэстрогенизм и дисфункциональное маточное кровотечение у женщин старше 45 лет вследствие гиперэстрогении, эндометриоз, миома матки, климакс (в сочетании с эстрогенами), остеопороз, синдром предменструального напряжения.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Предполагаемый или установленный рак предстательной железы или молочной железы (операбельные).
- Нефроз или нефротическая фаза нефрита.

- Гиперкальциемия.
 - Нарушение функции печени.
 - Сердечная и коронарная недостаточность, периферические отеки, инфаркт миокарда в анамнезе, выраженный атеросклероз.
 - Беременность, грудное вскармливание.
- Осторожно назначают при артериальной гипертензии, мигрени, эпилепсии, нарушении функции почек и сахарном диабете.

Побочные действия

Со стороны половой сферы: у мужчин — преждевременное половое созревание, аномалии и рак предстательной железы, повышенное половое влечение и учащение эрекции, увеличение полового члена, приапизм, олигоспермия, снижение объема эякулята, *у женщин* — андрогения (гирсутизм, себорея, акне).

Другие: периферические отеки, преждевременное закрытие зон роста костей, головная боль, депрессия, тревога, расстройство сна, парестезии, кровотечение из ЖКТ, тошнота, холестатическая желтуха.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 120–160 мг/сутки в течение 2–3 недель, поддерживающая — 40–120 мг/сутки. Суточную дозу обычно делят на 2 приема (утром и вечером), при нечетном количестве капсул большую дозу принимают утром.

Внутримышечно ▶

Тестостерона пропионат вводят по 1 мл 1 раз в сутки ежедневно в течение нескольких месяцев, *Омнадрен 250* — по 1 мл 1 раз в 4 недели, *Сустанон 250* — по 1 мл 1 раз в 3 недели.

Небидо вводят в дозе 1 г (4 мл) 1 раз в 10–14 недель, в дальнейшем интервал меняют в зависимости от концентрации тестостерона в крови. Препарат не применяют у женщин; опыт применения у пациентов моложе 18 лет отсутствует.

Имплантат ▶

Вводят мужчинам при гипогонадизме 100–600 мг. Доза 600 мг поддерживает нормальную концентрацию тестостерона в крови в течение 4–5 месяцев.

Иногда имплантат вводят женщинам в постменопаузе в дополнение к заместительной гормональной терапии 50–100 мг через каждые 4–8 месяцев.

Пластырь ТТС ▶

Накладывают пластырь 1 раз в сутки на неизменный участок кожи на бедре, пояснице или животе (места аппликации чередуют, одно и то же место используют с интервалом не менее 7 суток). Начальная доза — 5 мг/сутки на ночь. В дальнейшем дозу меняют до 2,5–7,5 мг/сутки в зависимости от концентрации тестостерона в крови.

Андрогель ▶

Рекомендуемая доза для заместительной терапии — 5 г 1 раз в день, желательно наносить гель в одно и то же время на кожу предплечий или живота.

Антигормоны

Гестринон и **даназол** снижают секрецию гонадотропинов и оказывают антиэстрогенное и антигестагенное, а также умеренное андрогенное действие. Их назначают при эндометриозе и климактерическом кровотечении; даназол применяют при мастопатии у женщин и гинекомастии у мужчин, а также при наследственном ангионевротическом отеке и некоторых других состояниях.

Ципротерон обладает антиандрогенным действием. Он нашел применение при гиперсексуальности у мужчин, андрогензависимых злокачественных опухолях (см. стр. 882); у женщин его используют для лечения выраженной гиперандрогении.

Применяемый при доброкачественной гиперплазии предстательной железы **финастерид** см. стр. 492. Антагонист эстрогенов **тамоксифен** применяют в онкологической практике (см. стр. 882), **ралоксифен** назначают для лечения остеопороза в период постменопаузы (см. стр. 610).

■ Гестринон

Неместран (Nemestran)

Aventis Капсулы 2,5 мг

Синтетическое стероидное производное 19-нортестостерона, снижает секрецию гонадотропинов, выработку эстрогенов и гестагенов, что приводит к атрофии нормального и эктопированного эндометрия.

Показания

Эндометриоз, климактерическое кровотечение.

Противопоказания

Выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, тромбофлебите (в т. ч. в анамнезе), нарушении обмена веществ вследствие предшествующей гормональной терапии, мигрени.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны половой функции: расстройство менструации, уменьшение размеров молочных желез, гирсутизм, огрубение голоса, себорея, акне, алопеция, симптомы гипозестрогенизма (приливы жара, потливость, сухость влагалища, нервозность, эмоциональная лабильность),

Другие: повышение массы тела, головная боль, возбуждение, судороги, повышение активности в крови печеночных ферментов.

Предупреждение

Женщинам репродуктивного возраста необходимо использовать негормональные методы контра-

цепции. При подозрении на развитие беременности гестринон следует немедленно отменить.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают по 2,5 мг в 1-й и 4-й дни менструального цикла, затем продолжают прием по 2,5 мг 2 раза в неделю (в те же дни) в течение 6 месяцев.

При пропуске одной таблетки следует принять дозу как можно скорее. При пропуске 2 и более доз лечение прекращают и возобновляют в первый день нового цикла (при отсутствии беременности).

■ Даназол

Дановал (Danoval)

КРКА

Капсулы 100 и 200 мг

Данол (Danol)

Sanofi-Synthelabo

Капсулы 100 и 200 мг

Синтетическое производное этистерона, оказывает обратимое антигонадотропное действие, которое опосредовано подавлением высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона или подавлением синтеза и высвобождения фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона гипофиза. Овуляция и менструальное кровотечение обычно возобновляются через 60–90 дней после прекращения приема даназола.

Не обладает эстрогенным и гестагенным действием, тормозит овуляцию, оказывает слабое андрогенное и анаболическое действие (вызванная даназолом вирилизация может сохраняться и после отмены препарата).

При эндометриозе приводит к инактивации и атрофии как эктопированного, так и нормального эндометрия, снижает болевой синдром, уменьшает продукцию иммуноглобулинов и аутоантител; при мастопатии способствует исчезновению узлов и купированию болевого синдрома.

Эффективность при ангионевротическом отеке обусловлена, вероятно, повышением содержания в крови ингибитора эстеразы С1 и повышением компонента С4 комплемента в крови.

Внимание! Опыт длительного применения даназола ограничен. Как и другие стероиды, которые имеют алкильную группу в положении 17, даназол способен вызвать поражение печени с развитием холестатической желтухи.

Показания

- Эндометриоз.
- Первичная меноррагия.
- Предменструальный синдром.
- Преждевременное половое созревание.
- Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (до начала лечения следует исключить наличие злокачественного новообразования).

- Гинекомастия.
- Наследственный ангионевротический отек.
- Посткоитальная контрацепция.

Противопоказания

Гиперчувствительность, порфирия, тромбоэмболические осложнения, рак молочной железы, рак предстательной железы, кровотечение из половых путей неясного генеза, поражение печени и почек.

Осторожно назначают пожилым, при сердечной недостаточности, полицитемии, эпилепсии и мигрени (из-за способности задержки жидкости), а также при сахарном диабете и тромбозах в анамнезе.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны половой функции: расстройство менструации, уменьшение размеров молочных желез, гирсутизм, огрубение голоса, себорея, акне, алопеция, симптомы гипозаэстрогенизма (приливы жара, потливость, сухость влагалища, нервозность, эмоциональная лабильность), у мужчин — нарушение сперматогенеза,

Другие: задержка жидкости, увеличение массы тела, повышение артериального давления, головные боли, повышение внутричерепного давления, люмбагия, парестезии, нарушение зрения, тромбоцитопения и тромбоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз, поражение печени (повышение уровня трансаминаз, желтуха, гепатит) у пациентов, получавших более 400 мг/сутки, редко — тошнота, рвота, запор, гематурия.

Предупреждение

Женщины должны наблюдаться на предмет выявления признаков гиперандрогении.

Женщинам репродуктивного возраста необходимо использовать негормональные методы контрацепции (недостаточно высокая доза может не предотвратить овуляцию). При подозрении на развитие беременности даназол следует немедленно отменить.

Взаимодействие с другими препаратами

Изменяет (не всегда предсказуемо) действие *стероидных гормонов*, повышает концентрацию в крови *цефалоспоринов*, может повысить потребность в *инсулине* у больных сахарным диабетом.

Усиливает действие *противоэпилептических средств* и *непрямых антикоагулянтов (варфарина)*.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

При средней тяжести и тяжелом эндометриозе назначают 800 мг/сутки на 2–4 приема до достижения аменореи и облегчения симптомов, легком — 200–400 мг/сутки. Поддерживающую дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. Лечение продолжают в течение 3–6 месяцев (до 9 месяцев).

Начинают прием во время менструации, чтобы избежать применения во время беременности, если она не диагностирована. Если после прекращения приема даназола отмечен рецидив симптомов эндометриоза, лечение возобновляют.

В качестве предоперационной подготовки (при эндометриозе III–IV степени) назначают 300–400 мг/сутки за 3–6 недель до операции.

При меноррагии и предменструальном синдроме суточная доза составляет 100–400 мг на 2–4 приема в течение 3 месяцев.

При преждевременном половом созревании дозу и продолжительность лечения подбирают индивидуально.

При мастопатии назначают 100–400 мг/сутки на 2 приема в течение 3–6 месяцев. Боли и напряжение в молочных железах купируются обычно через 2–3 месяца лечения, узлы рассасываются в течение 4–6 месяцев. При рецидиве мастопатии после прекращения лечения прием даназола возобновляют.

При гинекомастии доза составляет 400 мг/сутки на 4 приема в течение 6 месяцев (подросткам назначают 200 мг/сутки, затем при недостаточном эффекте через 2 месяца дозу увеличивают до 400 мг/сутки).

Для предотвращения ангионевротического отека начальная доза составляет по 200 мг 2–3 раза в день, в дальнейшем дозу можно уменьшить на 50 % (при отсутствии обострений) в течение 1–3 месяцев. При обострении заболевания дозу увеличивают на 200 мг/сутки.

С целью посткоитальной контрацепции принимают 600 мг в течение 72 ч после полового акта и еще через 12 ч. Другая схема предполагает прием даназола сразу после полового акта с недостаточным предохранением в дозе 400 мг, затем повторяют прием через 12 и 24 ч. В любом случае общая доза составляет 1200 мг.

■ Ципротерон

Андрокур (Androcur)

Schering

Таблетки 10 и 50 мг

Депо — 10 % р-р масляный для инъекций: ампула 3 мл

Конкурентно блокирует андрогенные рецепторы в клетках-мишенях и снижает содержание андрогенов в крови. У мужчин снижает половое влечение и потенцию, защищает предстательную железу от влияния андрогенов.

У женщин уменьшает андрогенные эффекты: избыточный рост волос на лице и теле, выпадение волос на голове. Кроме того, уменьшает секрецию гипофизом гонадотропинов, снижает функцию яичников и предотвращает овуляцию. Входит в состав гормональных контрацептивов (см. стр. 517).

Показания

У *мужчин*: гиперсексуальность, рак предстательной железы (паллиативное лечение; см. стр. 882).

У *женщин*: андрогения (гирсутизм, андрогенная алопеция, акне и себорея) средней и тяжелой степени.

Противопоказания

Болезни печени, синдром Дабина-Джонсона и Ротора, тромбозы, депрессия, идиопатическая желтуха беременных, серповидно-клеточная анемия, тяжелое течение сахарного диабета с сосудистыми нарушениями, возраст до 18 лет, беременность, лактация (необходим отказ от грудного вскармливания).

Побочные действия

Увеличение массы тела, беспокойство, усталость, депрессия, нарушение концентрации внимания, в больших дозах может вызвать нарушение функции печени.

У *мужчин* подавляет сперматогенез и вызывает гинекомастию.

У *женщин* возможно появление ощущения напряжения в молочных железах.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При мужской гиперсексуальности назначают по 50 мг 2 раза в день после еды, дозу снижают постепенно.

Женщинам назначают по 10 мг 1 раз в сутки с 1-го по 15-й день менструального цикла (одновременно следует принимать препарат *Диане-35* с 1-го по 21-й день цикла) или по 100 мг/сутки с 1-го по 10-й день цикла (после окончания цикла делают недельный перерыв). Отмену препарата проводят постепенно.

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят только мужчинам.

Для коррекции гиперсексуальности вводят по 300–600 мг 1 раз в 10–14 дней в течение длительного периода времени.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Аналоги натурального гонадотропин-рилизинг-гормона после короткого периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза подавляют секрецию эндогенных гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) с последующим снижением выработки женских и мужских половых гормонов. Их назначают при эндометриозе, миоме матки, а также в онкологической практике и в программе экстракорпорального оплодотворения.

Дополнительная гормональная заместительная терапия у женщин, получавших аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона для лечения эндометриоза, снижает выраженность вазомоторных симптомов и риск развития остеопороза.

Не рекомендуют превышать длительность лечения свыше 6 месяцев.

Показания

- Эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия.
- Преждевременное половое созревание — **нафарелин, трипторелин** (депо).

Применяют также в онкологической практике (см. стр. 880), в пульсирующем режиме для замещения естественного цикла гормональной активности гипофиза (стр. 561) и в программе экстракорпорального оплодотворения для предварительного подавления функции репродуктивной системы (**бусерелин, трипторелин**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, кровотечение из половых путей неясной этиологии.

Осторожно назначают пациентам с нарушением метаболизма костной ткани.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Женщины репродуктивного возраста должны использовать негормональную контрацепцию.

Трипторелин — поликистоз яичников.

Побочные действия

Со стороны половой функции: гипоэстрогенизм, включая снижение плотности костей, приливы, потливость, сухость влагалища, снижение либидо, акне. У женщин на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона может наступить менопауза.

Другие: колебания артериального давления, головная боль, аллергические реакции.

■ Бусерелин

Бусерелин (Buserelin)

| | |
|--------------------|---|
| <i>Фарм-Синтез</i> | 0,2 % назальный спрей 150 мкг/ доза: флакон 8,5 и 17,5 мл Порошок для суспензии для инъекций: флакон 3,75 мг |
|--------------------|---|

Дозировка и применение

Интраназально ▶

При эндометриозе, миоме матки и гиперплазии эндометрия назначают 900 мкг/сутки на 3 приема (по 1 дозе в каждый носовой ход через каждые 6–8 ч). Начинают лечение на 1–2-й день менструального цикла.

Для лечения бесплодия в составе программы экстракорпорального оплодотворения с целью предварительного подавления репродуктивной функции назначают 600 мкг/сутки (по 1 дозе в один носовой ход 4 раза в день). Начинают лечение с середины лютеиновой фазы (с 21–24-го дня цикла) до момента введения **хорионического гонадотропина**. На этом фоне с 5-го дня менструальноподобной реакции осуществляют стимуляцию овуляции гонадотропинами (см. стр. 558–561). При выраженном эффекте дозу препарата можно снизить до 300 мкг/сутки или увеличить дозу гонадотропинов.

Повторный курс проводят только под контролем гормонального фона и УЗИ-картины.

Внутримышечно ▶

При эндометриозе и гиперплазии эндометрия вводят по 3,75 мг 1 раз в 4 недели в течение 4–6 месяцев. Лечение начинают в первые 5 суток менструального цикла.

При миоме матки вводят по 3,75 мг 1 раз в 4 недели в течение 3 месяцев (перед операцией) или 6 месяцев (в других случаях). Лечение начинают в первые 5 суток менструального цикла.

При использовании в составе программы экстракорпорального оплодотворения вводят однократно 3,75 мг на 2-й день менструального цикла.

■ Гозерелин

Золадекс (Zoladex)

| | |
|--------------------|--|
| <i>AstraZeneca</i> | Капсулы депо для подкожного введения 3,6 и 10,8 мг |
|--------------------|--|

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят в переднюю брюшную стенку по 3,6 мг препарата 1 раз в 28 дней. Длительность курса при эндометриозе не должна превышать 6 месяцев.

В качестве предоперационной подготовки при миоме матки назначают по 3,6 мг дважды с интервалом 4 недели; операцию планируют через 2 недели после введения 2-й капсулы.

Капсулу 10,8 мг вводят только мужчинам для лечения рака предстательной железы 1 раз в 12 недель.

■ Нафарелин

Синарел (Synarel)

| | |
|------------------|---|
| <i>Pharmacia</i> | Назальный спрей 200 мкг/доза: флакон 20 мг в 10 мл |
|------------------|---|

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Назначают при эндометриозе 400 мкг/сутки (по 1 дозе в каждый носовой ход). Начинают лечение на 2–4 день менструального цикла. У пациенток, у которых сохранились регулярные менструации, дозу увеличивают вдвое. Курс лечения не должен превышать 6 месяцев. Если симптомы заболевания рецидивируют, повторный курс лечения нафарелином не проводят.

При преждевременном половом созревании доза составляет 1600 мкг/сутки (по 2 дозы в каждый носовой ход утром и вечером), при необходимости дозу повышают до 1800 мкг/сутки. Если терапия хорошо переносится, продолжают лечение до достижения клинического эффекта.

Наличие ринита не влияет на биодоступность препарата. Интервал между применением назальных деконгестантов и нафарелина должен составлять не менее 2 ч.

■ Трипторелин

Декапептил (Decapeptyl)

Ferring Р-р для инъекций в шприце-ампуле 95,6 мкг и 478,1 мкг

Депо — суспензия для инъекций: микрокапсула 3,75 мг

Диферелин (Diphereline)

Beaufour Порошок для суспензии: флакон 3,75 мг (депо)

Дозировка и применение

Парентерально ►

Растворы обычной продолжительности действия вводят 1 раз в сутки подкожно. В первые 7 дней суточная доза составляет 478,1 мкг (525 мкг трипторелина ацетата), с 8-го дня назначают поддерживающую дозу 95,6 мкг (105 мкг трипторелина ацетата).

Депо-формы вводят по 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно или подкожно. Курс лечения составляет не более 6 месяцев. При использовании в составе программы экстракорпорального оплодотворения достаточно одного введения.

Дофаминергические средства для лечения гиперпролактинемии

Пролактин — гормон передней доли гипофиза. При его избыточной продукции (гиперпролактинемии) происходит торможение выработки половых гормонов, что проявляется олиго- и аменореей, галактореей, ановуляторным бесплодием; отмечается также нарушение липидного обмена, гирсутизм и головная боль, у женщин пожилого возраста — остеопороз.

Основным регулятором выработки пролактина является дофамин: стимуляция дофаминергических рецепторов вызывает снижение продукции пролактина, их блокада имеет следствием повышение гиперпролактинемии. К препаратам, которые повышают продукцию пролактина, относят некоторые антипсихотические средства (фенотиазины, бутирофеноны), метоклопрамид, резерпин, циметидин и некоторые другие.

При опухолевом генезе гиперпролактинемии может быть необходимо нейрохирургическое лечение, при медикаментозной причине повышения уровня пролактина в крови требуется соответствующая коррекция. Основными препаратами для лечения функциональной гиперпролактинемии являются дофаминергические средства: бромокриптин, каберголин и хинаголид. **Каберголин** действует намного дольше, чем **бромокриптин**, при этом бромокриптин и

каберголин имеют различный профиль побочных действий.

Хинаголид не применяют с целью подавления и предупреждения лактации.

Внимание! В первые дни приема дофаминергических препаратов возможно развитие ортостатической гипотензии. Следует соблюдать осторожность при работе, требующей повышенного внимания.

Алкоголь ухудшает переносимость дофаминергических препаратов.

■ Бромокриптин

Абергин (Aberginum)

ВИЛАР Таблетки 4 мг

Бромокриптин (Bromocriptin)

Многие производители Таблетки 2,5, 5 и 10 мг

Бромэргон (Bromergon)

Lek Таблетки 2,5 и 10 мг

Парлодел (Parlodel)

Novartis Таблетки 2,5 мг

Серокриптин (Serocriptin)

Serono Таблетки 2,5 мг

Синтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина, стимулирует дофаминовые рецепторы в головном мозге, таким образом, ингибирует выработку пролактина, подавляет физиологическую лактацию и способствует нормализации менструального цикла, а также снижает содержание соматостатина в крови.

Кроме того, бромокриптин применяют для лечения паркинсонизма (см. стр. 119).

Показания

- Предупреждение или подавление послеродовой лактации.
- Гиперпролактинемия (в т. ч. вследствие приема психотропных и антигипертензивных средств, бесплодие и дисменорея, доброкачественные кистозные или узловые изменения молочных желез).
- Акромегалия.
- Болезнь Иценко-Кушинга.
- Паркинсонизм (см. стр. 119).

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, свежий инфаркт миокарда, выраженное нарушение сердечного ритма, психические заболевания.

Осторожно назначают пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обострением язвенной болезни, психотическими расстройствами в анамнезе.

Во время лечения нельзя употреблять алкоголь.

Не применяют во время беременности (особенно в I триместре); при наступлении беременности бромокриптин следует отменить как можно раньше (если

нет медицинских показаний для продолжения лечения). Допустимо назначать в период лактации. Не рекомендуют назначать детям и подросткам младше 15 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, сонливость, психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, сердечная аритмия, редко — синдром Рейно.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, запор, диарея, нарушение функции печени.

Другие: побеление пальцев рук и ног, заложенность носа, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Бромокриптин несовместим с *ингибиторами MAO и алкоголем*.

Фенотиазины могут значительно снизить эффект бромокриптина по лечению гиперпролактинемии (за счет блокады дофаминовых рецепторов).

Симпатомиметики повышают выраженность побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эритромицин и джозамицин могут повысить концентрацию бромокриптина в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для предупреждения или подавления лактации назначают 2,5 мг в 1-й день, затем по 2,5 мг 2 раза в день в течение 14 суток (для прекращения лактации) или 2–4 дней (для временного подавления лактации).

При гипогонадизме, галакторее, бесплодии начальная доза составляет 1–1,25 мг на ночь, дозу повышают постепенно. Обычная доза составляет 7,5 мг/сутки на несколько приемов, при необходимости дозу повышают до 30 мг/сутки. Курс лечения — 3–6 месяцев (при микропролактиноме длительность лечения может увеличиться до 1 года).

При бесплодии без гиперпролактинемии обычная доза составляет по 2,5 мг 2 раза в день.

При мастопатии назначают 1–1,25 мг на ночь, дозу повышают постепенно. Обычная доза составляет по 2,5 мг 2 раза в день.

При акромегалии начальная доза составляет 1–1,25 мг на ночь, дозу повышают постепенно до 5 мг через каждые 6 ч.

При болезни Иценко-Кушинга назначают 7,5 мг/сутки, затем дозу снижают до 2,5–5 мг/сутки, через 2–3 недели назначают поддерживающую дозу 2,5 мг/сутки в течение 6–8 месяцев.

При пролактиноме начальная доза составляет 1–1,25 мг на ночь, дозу повышают постепенно до 5 мг через каждые 6 ч (может потребоваться доза 30 мг/сутки).

■ Каберголин

Достинекс (Dostinex)

Pfizer Таблетки 0,5 мг

Селективный агонист центральных D₂-дофаминовых рецепторов, вызывает снижение уровня пролактина в крови. Оказывает более длительное действие, чем бромокриптин (снижение уровня пролактина отмечается еще в течение 7–28 дней после прекращения приема каберголина).

Показания

- Предупреждение или подавление послеродовой лактации.
- Гиперпролактинемия (в т. ч. вследствие приема психотропных и антигипертензивных средств, бесплодие и дисменорея, доброкачественные кистозные или узловые изменения молочных желез), в т. ч. у мужчин (импотенция, снижение либидо).

Несмотря на наличие антипаркинсонического эффекта, производитель не планирует широкое применение препарата для лечения паркинсонизма.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к алкалоидам спорыньи), выраженное нарушение функции печени, послеродовой психоз в анамнезе.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, сердечно-сосудистой патологии, болезни Рейно, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при наличии желудочно-кишечного кровотечения и психических расстройств в анамнезе.

Не принимают во время беременности и в период лактации, следует надежно исключить беременность. Из-за длительного периода полувыведения препарат отменяют за 1 месяц до предполагаемого зачатия.

Не назначают пациентам младше 16 лет.

Побочные действия

Снижение АД, головная боль, головокружение, тошнота, бессонница, боли в животе, *реже* — диспепсия, гастрит, слабость, запор, рвота, болезненность молочных желез, приливы крови к лицу, депрессия, парестезии.

Взаимодействие с другими препаратами

Антибиотики из группы *макролидов* повышают риск развития побочных эффектов каберголина.

Дофаминблокирующие средства (*антипсихотические средства, метоклопрамид*) снижают эффективность каберголина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для предотвращения лактации принимают 1 мг однократно в 1-й день после родов.

Для подавления установившейся лактации назначают по 0,25 мг 2 раза в день в течение 2 суток.

Для лечения гиперпролактинемии начальная доза составляет 0,25 мг 1 раз в неделю, дозу повышают постепенно (на 0,5 мг ежемесячно). Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг 1 раз в неделю (0,25–2 мг/неделя); имеется опыт применения дозы до 4,5 мг в неделю.

■ Хинаголид

Норпролак (Norprolac)

Novartis

Таблетки 25, 50, 75 и 150 мкг

Селективный агонист центральных D₂-дофаминовых рецепторов, вызывает снижение уровня пролактина в крови. Длительность действия составляет до 24 ч.

Показания

Гиперпролактинемия (галакторея, снижение либидо, олиго- и аменорея, бесплодие).

Противопоказания

Гиперчувствительность (но не к алкалоидам спорыньи), психические расстройства, грудное вскармливание (подавляет лактацию). Избегают применения во время беременности; в случае наступления беременности хинаголид следует отменить (если нет медицинских показаний для продолжения лечения).

Не назначают детям.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, сонливость, острый психоз, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея или запор, ортостатическая гипотензия, заложенность носа.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 25 мкг/сутки в течение 3 дней, затем 50 мкг/сутки в течение следующих 3 дней, с 7-го дня назначают 75 мкг/сутки. При необходимости дозу повышают на 75–150 мкг/сутки через каждые 4 недели до максимальной 300 мкг/сутки.

Глава 75

Средства для стимуляции овуляции и обеспечения фертильности

Основными причинами нарушения репродуктивной функции у женщин считают трубно-перитонеальный фактор, наружный генитальный эндометриоз, эндокринные нарушения и доброкачественные новообразования органов малого таза. Важное значение имеет возраст женщины (репродуктивная способность женщины снижается после 35 лет).

Оптимальным сроком для лечения бесплодного брака считают 2–3 года от момента установления диагноза. Прежде чем назначить лечение:

- исключают инфекционные заболевания, передающиеся половым путем (в т. ч. проводят ПЦР-диагностику хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, герпетической и цитомегаловирусной инфекции; при привычном невынашивании исследуют кровь на токсоплазмоз);
- проводят гормональное исследование; выявляют гиперпролактинемия и наличие овуляции.

В качестве предварительной подготовки при лечении эндокринного бесплодия:

- ✓ при надпочечниковой гиперандрогении назначают глюкокортикоиды — **дексаметазон** (см. стр. 571);
- ✓ при гиперпролактинемии — **дофаминергические средства** (см. стр. 554);
- ✓ при гипотиреозе — **тиреоидные гормоны** (см. стр. 594);
- ✓ при яичниковой и гонадотропной недостаточности проводят циклическую гормонотерапию **эстрогенами** и **прогестинами** (см. стр. 541, 544);
- ✓ при яичниковой гиперандрогении для восстановления чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы назначают **аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона** (см. стр. 552).

После проведения предварительной подготовки выбирают схему стимуляции и индукции овуляции. Назначают не прямой стимулятор овуляции **кломифен**, прямые стимуляторы: **фоллитропины** (урофоллитропин и рекомбинантные фолликулостимулирующие гормоны, возможно, в комбинации с рекомбинантным **лютеинизирующим гормоном**) или **менотропины** (для наступления оплодотворения одних фоллитропинов может быть недостаточно). После соответствующего цикла лечения для индукции овуляции вводят **человеческий хорионический гонадотропин** (ЧХГ). В последнее время для стимуляции овуляции разработана схема внутривенного введения **аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона**

в пульсирующем режиме. Появилась также новая группа препаратов, используемых в качестве дополнительных средств для стимуляции овуляции — **антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона**.

При отсутствии результатов от проводимого лечения переходят к программе экстракорпорального оплодотворения.

Внимание! В результате применения стимуляторов овуляции возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников, который проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой, повышением лабильности сосудистого тонуса, развитием больших кист яичников со склонностью к разрыву, быстрому накоплению жидкости в полостях тела (асцит, гидроторакс) и угрожающему жизни нарушению функции сердечно-сосудистой и легочной систем, тромбоэмболическим осложнениям. Наступление беременности способствует более тяжелому течению осложнения. Для снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников назначают минимально эффективные дозы.

Возможно также развитие многоплодной беременности (вплоть до пятиплодной).

Применять индукторы овуляции должен врач с опытом лечения бесплодия.

Противопоказания

Не следует применять индукторы овуляции при наличии кисты яичника или увеличении яичников (кроме синдрома поликистоза), эстрогензависимых опухолях (рак матки, яичников, молочной железы), опухолях гипофиза или гипоталамуса, кровотечении из половых путей неясного генеза, патологии, несовместимой с беременностью, и непроходимости фаллопиевых труб (из-за риска развития внематочной беременности).

Не применяют также во время беременности и в период лактации.

Предупреждение

Перед началом индукции овуляции следует провести с пациенткой беседу о возможности развития осложнений, риске появления многоплодной беременности, о возможной неудаче (особенно в первом цикле), а также о более высоком риске прерывания стимулированной беременности по сравнению с естественной.

■ Кломифен

Кломид (Clomid)

Aventis Таблетки 50 мг

Кломифен (Klomisfen)

Многие производители Таблетки 50 мг

Клостилбегит (Clostilbegyt)

Egis Таблетки 50 мг

Клофит (Klofit)

Grand Medical Таблетки 50 мг

Нестероидный препарат с эстрогенной активностью, связывает эстрогеновые рецепторы в цитоплазме клеток гипоталамуса и яичников, при низком содержании эстрогенов в организме оказывает умеренное эстрогеновое действие, при высоком вызывает антиэстрогеновый эффект. Не обладает андрогенным и прогестагенным действием.

В малых дозах усиливает секрецию гонадотропных гормонов и вызывает овуляцию у женщин, страдающих ановуляцией.

Показания

Ановуляторное бесплодие, дисфункциональное маточное кровотечение, аменорея, галакторея, поликистоз яичников. В настоящее время в программах вспомогательного оплодотворения применяют редко из-за недостаточной эффективности (возможна комбинация с фоллитропинами).

Мужчинам назначают при олигоспермии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени и почек, кровотечение из половых путей неясного генеза, опухоль или недостаточность функции гипофиза, декомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и надпочечников, кисты яичников (кроме поликистоза яичников).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, вазомоторные симптомы (приливы приблизительно в 10 % случаев), расстройство зрения, меноррагия, диарея, увеличение яичников (в т. ч. кистозное), боли внизу живота, увеличение массы тела, асцит, нагрубание и болезненность молочных желез, аллергические реакции.

Возрастает вероятность многоплодной беременности (из 2369 пациенток у 92,1 % возникла одноплодная беременность, у 6,9 % появилась двойная и у менее 1 % — триплодная и более беременность, 96–99 % из этих многоплодных беременностей завершились рождением живых младенцев; *Drug: Facts and Comparisons, 1999*).

Врожденные аномалии у новорожденных составляют 2,5 % и не превышают уровень в общей популяции.

Взаимодействие с другими препаратами

Совместим с гонадотропными гормонами.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Начинают прием с 5-го дня цикла по 50 мг/сутки в течение 5 суток (при аменорее начинают лечение в любой день). При развитии зрелого фолликула вводят овуляторную дозу человеческого хорио-

нического гонадотропина в дозе 5000–10 000 МЕ. Если беременность не наступила, в следующем цикле можно увеличить дозу до 100–150 мг/сутки и длительность лечения до 10 суток (есть сообщения о нецелесообразности удлинения курса лечения более 5 суток, при этом интервал между курсами должен составлять не менее 30 дней).

Не рекомендуют принимать препарат более 3 циклов (при отсутствии эффекта следует пересмотреть диагноз); максимальная курсовая доза составляет 1 г.

При отсутствии зрелых фолликулов (несмотря на применение кломифена) ЧХГ не вводят; целесообразно перейти на другие схемы индукции.

Мужчинам при олигоспермии назначают по 50 мг 3 раза в день в течение 6 недель.

Фоллитропины

■ Урофоллитропин

Метродин ВЧ (Metrodin HP)

Serono Порошок лиоф. для инъекций
75 МЕ и 150 МЕ

Содержит 75 МЕ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и менее 1 МЕ лютеинизирующего гормона (ЛГ), извлеченных из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. Стимулирует рост и созревание яичниковых фолликулов. В отсутствие пикового подъема эндогенного ЛГ для индукции овуляции следует в соответствующее время назначить **человеческий хорионический гонадотропин** (ЧХГ; см. далее).

Показания

- Стимуляция овуляции у женщин с поликистозом яичников или другими нарушениями в системе гипофиз — яичники (в комбинации с ЧХГ).
 - Стимуляция развития множества яйцеклеток для использования их во вспомогательных методах оплодотворения.
- Мужчинам назначают при патозооспермии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, высокий уровень ФСГ при первичной яичниковой недостаточности, декомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и надпочечников, опухоль гипофиза, кровотечение из половых путей неясной этиологии, увеличение яичников, не связанное с поликистозом.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, метеоризм, диарея), синдром гиперстимуляции яичников (см. выше), нагрубание и болезненность молочных желез, аллергические реакции и реакции в месте инъекции, гинекомастия у мужчин.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Начальная доза составляет 75 МЕ/сутки внутримышечно с 7-го по 12-й день цикла или 225–375 МЕ через день в течение 1 недели. Через день после введения последней дозы урофоллитропина вводят 5000–10 000 ЕД ЧХГ. Для оценки эффективности лечения выполняют УЗИ и определяют содержание эстрогенов в крови или в моче. Если к последнему дню введения урофоллитропина отмечено чрезмерное увеличение яичников, назначать ЧХГ нельзя.

Если овуляция наступила, но зачатия не произошло, цикл лечения можно повторить минимум дважды, причем дозу урофоллитропина можно увеличить до 150 МЕ/сутки.

■ Фоллитропин альфа

Гонал Ф (Gonal F)

Serono

Порошок лиоф. для инъекций:
ампулы 75 МЕ и 150 МЕ

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 5,5 мкг (75 МЕ), 11 мкг
(150 МЕ), 33 мкг (450 МЕ) и 77 мкг
(900 МЕ)

Р-р для инъекций 22 мкг (300 МЕ)/
шприц-ручка 0,5 мл, 33 мкг (450
мл)/шприц-ручка 0,75 мл и 66
мкг (900 МЕ)/шприц-ручка 1,5 мл

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), связывается с рецепторами в клетках-мишенях, увеличивает уровень эстрогенов и повышает пролиферацию эндометрия. Лишен активности лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Показания

- Бесплодие, сопровождающееся олиго- или аменореей.
- Компонент некоторых программ лечения бесплодия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, увеличение или киста яичников (кроме синдрома поликистоза), маточное кровотечение неясной этиологии, рак яичника, матки и молочной железы, опухоль гипоталамуса и гипофиза, аномалии развития, несовместимые с беременностью, непроходимость фаллопиевых труб (возможно развитие внематочной беременности).

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Внематочная или многоплодная беременность, синдром гиперстимуляции яичников, лихорадка, артралгия, нагрубание и болезненность молочных желез, аллергические реакции и реакции в месте инъекции; *редко* — тромбоэмболия.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При ановуляторном бесплодии с сохраненным менструальным циклом лечение начинают на 7-й день цикла. Вводят 75–150 МЕ/сутки; при необходимости через 14 дней дозу можно увеличить на 37,5 МЕ. В дальнейшем дозу повышают через каждые 7 суток (обычно не следует превышать дозу 300 МЕ). При отсутствии эффекта через 5 недель лечение прекращают.

При наступлении овуляции на следующий день после отмены фоллитропина альфа вводят 5000–10 000 МЕ **человеческого хорионического гонадотропина (ЧХГ)**; в день инъекции ЧХГ необходимо иметь коитус.

При проведении вспомогательных репродуктивных методик назначают ежедневно по 150 МЕ (при сниженном исходном уровне гонадотропинов — 225 МЕ), начиная с 2–3-го дней цикла, до образования адекватных фолликулов (по данным УЗИ). Максимальная суточная доза составляет 450 МЕ. Не следует превышать длительность курса 10 дней. Через 24 ч после последней инъекции вводят **ЧХГ**.

■ Фоллитропин бета

Пурегон (Puregon)

| | |
|----------------|---|
| <i>Organon</i> | Порошок лиоф. для инъекций 50 и 100 МЕ/ампула 2 мл |
| | Р-р для инъекций 100, 150 и 200 МЕ/флакон 0,5 мл, 300 МЕ/картридж 0,36 мл и 600 МЕ/картридж 0,72 мл |

Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), связывается с рецепторами в клетках-мишенях, увеличивает уровень эстрогенов и повышает пролиферацию эндометрия.

Показания

Бесплодие, обусловленное ановуляцией (в т. ч. при поликистозе яичников); компонент некоторых программ лечения бесплодия.

Противопоказания / Побочные действия

См. *Фоллитропин альфа*.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят препарат внутримышечно или подкожно, начальная доза составляет 50–100 МЕ/сутки (при ановуляторном бесплодии) или 100–200 МЕ (в программах лечения бесплодия). Дальнейший режим зависит от ответа яичников на стимуляцию овуляции.

В заключительной стадии стимуляции овуляции внутримышечно вводят 5000–10 000 МЕ **человеческого хорионического гонадотропина (ЧХГ)**.

При проведении вспомогательных репродуктивных методик назначают ежедневно по 150–225 МЕ в течение не менее 4 дней. Поддерживающая суточ-

ная доза составляет 75–300 МЕ в течение 6–12 дней; может потребоваться более длительный курс. Максимальная суточная доза — 600 МЕ.

■ Фоллитропин альфа + лютропин альфа

Перговерис (Pergoveris)

| | |
|---------------|---|
| <i>Serono</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 11 мкг (150 МЕ) ФСГ + 3 мкг (75 МЕ) ЛГ |
|---------------|---|

Комбинированное средство рекомбинантных ФСГ и ЛГ.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Смотри инструкцию производителя.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

■ Лютропин альфа

Люверис (Luveris)

| | |
|---------------|--|
| <i>Serono</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 75 МЕ |
|---------------|--|

Рекомбинантный ЛГ.

Показания

Дополнительное средство к стимуляции овуляции рекомбинантными фолликулостимулирующими гормонами (ФСГ).

Противопоказания

Гиперчувствительность, увеличение или киста яичников (кроме синдрома поликистоза), маточное кровотечение неясной этиологии, рак яичника, матки и молочной железы, опухоль гипоталамуса и гипофиза, аномалии развития, несовместимые с беременностью, непроходимость фаллопиевых труб (возможно развитие внематочной беременности).

Не применяют при бесплодии вследствие гипотиреоза, аденокортикальной недостаточности и гиперпролактинемии.

Не назначают во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, сонливость, реакции в месте инъекции, синдром гиперстимуляции яичников (см. выше), появление кист яичников, нагрубание молочных желез, эктопическая беременность, тромбозмболические осложнения, гемоперитонеум.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Назначают в комбинации с рекомбинантными ФСГ — см. инструкцию производителя.

Менотропины

■ Менотропины

Меногон (Menogon)

Ferring Порошок лиоф. для инъекций:
ампула

Пергонал (Pergonal)

Sergono Порошок лиоф. для инъекций:
ампула

Препарат очищенных гонадотропинов, извлеченных из мочи женщин в менопаузе; содержит 75 или 150 МЕ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и 75 или 150 МЕ лютеинизирующего гормона (ЛГ). У женщин стимулирует созревание фолликулов в яичниках (до преовуляторной фазы), у мужчин стимулирует сперматогенез.

Показания

- Стимуляция овуляции у женщин с поликистозом яичников или другими нарушениями в системе гипофиз-яичники, в том числе неполноценное созревание фолликулов при недостаточности желтого тела (в комбинации с ЧХГ).
- Стимуляция развития множества яйцеклеток для использования их во вспомогательных методах оплодотворения.
- Стимуляция сперматогенеза у мужчин, страдающих бесплодием (в комбинации с ЧХГ).

Противопоказания

Гиперчувствительность, опухоль гипоталамо-гипофизарной системы, гиперпролактинемия, заболевания почек и поджелудочной железы.

Для женщин — беременность, высокий уровень гонадотропинов при первичной недостаточности яичников, гипертрофия и киста яичников, маточное кровотечение неясной этиологии, эстрогензависимые опухоли матки, яичников, молочных желез, аномалия развития половых органов.

Для мужчин — андрогензависимые опухоли (в т. ч. рак предстательной железы), высокий уровень гонадотропинов при первичной недостаточности яичков.

Побочные действия

Диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, метеоризм, диарея), головная боль, тромбозмболические осложнения, синдром гиперстимуляции яичников (см. выше), увеличение яичников, обычно кистозное, нагрубание и болезненность молочных желез, аллергические реакции и реакции в месте инъекции.

Имеется повышенный риск развития многоплодной беременности (по статистике, одноплодная беременность развивается в 80 % случаев, двухплодная — в 15 %, трех- и более плодная — около 5 % случаев; *Drug: Facts and Comparisons, 1999*).

Описано также развитие хромосомных нарушений у плода (трисомия в 13-й и 18-й парах хромосом).

У мужчин — гинекомастия, мастит, тошнота, нарушение липидного обмена, *редко* — повышение активности печеночных ферментов в крови, эритроцитоз.

Взаимодействие с другими препаратами

Кломифен усиливает реакцию фолликула.

Аналоги гонадотропин-релизинг-гормона ослабляют эффект менотропинов.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Дозировка у женщин для стимуляции овуляции см. *Урофоллитропин*.

Для лечения бесплодия у мужчин назначают 75–150 МЕ/сутки в комбинации с 1000–3000 МЕ ЧХГ в течение 3 месяцев.

Хорионический гонадотропин

■ Человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ)

Гонадотропин хорионический для инъекций (Gonadotrophin chorionic for injections)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 500, 1000, 1500 и 2000 ME

Прегнил (Pregnyl)

Organon Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 000 ME

Хорагон (Choragon)

Ferring Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 1500 ME и 5000 ME

Полипептидный гормон, секретируемый человеческой плацентой и получаемый из мочи беременных женщин, обладает свойством лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза. Стимулирует выработку половых стероидных гормонов, в первую очередь тестостерона у мужчин и прогестерона у женщин, вызывает овуляцию у женщин.

Показания

У женщин — индукция овуляции после соответствующего лечения фоллитропинами или менотропинами.

У мужчин — лечение гипогонадотропного гипогонадизма, бесплодия и препубертатного крипторхизма, не связанного с анатомической патологией.

Внимание! Не рекомендуют использовать ЧХГ для лечения ожирения.

Применять препарат должен врач с опытом лечения бесплодия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Раннее половое созревание.
- Андроген-зависимые новообразования.

- Синдром гиперстимуляции яичников у женщин.
- Органический крипторхизм у детей в препубертантном периоде.
- Беременность.

Осторожно применяют при нарушении функции почек, сердца, бронхиальной астме, эпилепсии и мигрени.

Безопасность применения у детей младше 4 лет не установлена.

Побочные действия

Головная боль, раздражительность, депрессия, усталость, отеки, изменение вкуса, боль в месте инъекции.

У женщин — синдром гиперстимуляции яичников, увеличение ранее существующих кист яичников с тенденцией к разрыву; у мужчин — временное увеличение размеров яичек и простаты, акне, преждевременное половое развитие (увеличение размеров полового члена и яичек, лобковое оволосение, агрессивное поведение), которое проходит самостоятельно через 4 недели после последней инъекции.

Дозировка и применение

Внутримышечно и подкожно ▶

Овуляторная доза для женщин после предварительной стимуляции овуляции составляет 5000–10 000 МЕ.

Для стимуляции функции желтого тела вводят 1500–5000 МЕ на 3–6–9-й день после овуляции.

При крипторхизме мальчикам 2–6 лет назначают по 500–2000 МЕ еженедельно в течение 5 недель, при задержке полового развития — по 1500 МЕ 2–3 раза в неделю в течение 3 месяцев.

При некоторых формах гипогонадизма у мужчин назначают по 500–1000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель, затем эту же дозу вводят 2 раза в неделю в течение еще 3 недель. Существуют другие схемы применения препарата: по 1000–2000 МЕ 3 раза в неделю или по 4000 МЕ 3 раза в неделю в течение 6–9 месяцев, затем снижают дозу до 2000 МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3 месяцев.

Для оценки функции яичек вводят однократно 5000 МЕ.

■ Хориогонадотропин альфа

Овитрелл (Ovitrelle)

Serono P-р для инъекций: 6500 МЕ/шприц 0,5 мл

Рекомбинантный ЧХГ (см. Человеческий хорионический гонадотропин).

Показания

См. Человеческий хорионический гонадотропин.

Противопоказания

Увеличение яичников (кроме поликистоза), эктопическая беременность в предыдущие 3 месяца, ак-

тивный тромбоз, новообразования гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки и молочных желез.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, усталость, реакция в месте инъекции, синдром гиперстимуляции яичников, *редко* — диарея, депрессия, раздражительность, боли в молочных железах. Описано развитие эктопической беременности.

Дозировка и применение

См. инструкцию производителя.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Экзогенное введение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в пульсирующем режиме, моделирующем естественный менструальный цикл, так же как введение гонадотропинов, вызывает индукцию овуляции, при этом данная схема лучше переносится, не требует ультразвукового и гормонального контроля и может проводиться амбулаторно.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона **бусерелин** и **трипторелин** применяют в программе экстракорпорального оплодотворения для предварительного подавления функции репродуктивной системы (см. стр. 553).

■ Гозерелина ацетат

Лютрелеф (Lutrelle)

Ferring Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,8 и 3,2 мг

Синтетический аналог гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, приспособленный для внутривенного введения в пульсирующем режиме.

Имитирует природную гормональную активность гипоталамуса; преимущественный эффект заключается в синтезе и высвобождении лютеинизирующего гормона (ЛГ). В меньшей степени стимулирует синтез и высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Применение в пульсирующем режиме замещает нарушенную секрецию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона и моделирует естественный гормональный ритм и высвобождение гонадотропинов в пульсирующем режиме.

Показания

Диагностика и лечение первичной гипоталамической аменореи.

Противопоказания

Гиперчувствительность, различные состояния, при которых беременность нежелательна, гормонозависимые опухоли, наличие овариальных кист яичников или другие негипоталамические причины аменореи.

Показаний для применения в период лактации нет. Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Синдром гиперстимуляции яичников (менее 1 %), многоплодная беременность, реакции в месте введения (в т. ч. тромбофлебит), анафилаксия.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят препарат при помощи специального дозатора «Цикломат». Обычная доза составляет 20 мкг через каждые 90 мин. Эффект от лечения проявляется в течение 2–3 недель. На 3–4-й день после наступления овуляции можно ввести **человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ)** в дозе 3000–4000 МЕ; допустимо продолжение инфузии препарата до наступления беременности без дополнительного введения ЧХГ.

Антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона

Антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона — новая группа препаратов, введенных в клиническую практику для лечения женского бесплодия (в качестве дополнительных средств). Механизм действия обусловлен подавлением высвобождения гонадотропинов (ФСГ и ЛГ).

Показания

Лечение бесплодия (назначают для предотвращения преждевременной овуляции у пациенток в период лечения, направленного на достижение контролируемой стимуляции овуляции).

Противопоказания

Недостаточность функции почек и печени.

Не применяют в период менопаузы, во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, головная боль, местные реакции в месте инъекции, *редко* — аллергические реакции.

■ Ганиреликс

Оргалутран (Orgalutran)

Organon Р-р для инъекций 250 мкг/шприц 0,5 мл

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят по 250 мкг 1 раз в день (утром или днем), начиная введения с 6-го дня стимуляции овуляции гонадотропинами. Продолжают инъекции все время стимуляции овуляции гонадотропинами, включая день индукции овуляции (если препарат вводят днем, последнюю инъекцию делают в день накануне индукции).

■ Цетрореликс

Цетротид (Cetrotide)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 мкг и 3 мг

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Существует две методики применения цетрореликса:

1. Вводят по 250 мкг 1 раз в день утром, начиная с 5–6-го дня стимуляции овуляции гонадотропинами (или по вечерам, начиная с 5-го дня стимуляции овуляции). Продолжают инъекции все время стимуляции овуляции гонадотропинами, включая день индукции овуляции (если препарат вводят вечером, последнюю инъекцию делают в день накануне индукции).
2. Вводят 3 мг на 7-й день стимуляции овуляции гонадотропинами. Если индукция овуляции невозможна на 5-й день после введения цетрореликса, назначают по 250 мкг 1 раз в день, пока индукция овуляции не станет возможной.

Глава 76

Анаболические стероиды

Анаболическим действием обладают андрогены — препараты мужских половых гормонов, однако побочные действия ограничивают их применение в качестве анаболических средств. Были синтезированы стероидные соединения, близкие по строению к андрогенам, обладающие преимущественно анаболическим действием без выраженного андрогенного эффекта.

Главным свойством анаболических стероидов является способность стимулировать синтез белка в организме и снижать выведение азота. Отмечается также задержка в организме необходимых для синтеза белка калия, серы и фосфора, уменьшение отложения жира. Кроме того, анаболические стероиды способствуют отложению кальция в костях, стимулируют эритропоэз (за счет повышения синтеза эритропоэтина). В больших дозах по механизму обратной связи подавляет функции клеток Лейдига и снижает выработку половых гормонов за счет угнетения выработки гипофизом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Антиаллергическое действие обусловлено повышением концентрации С1 фракции комплемента ингибитора и снижения содержания С2 и С4 фракций.

Клиническое действие анаболических стероидов проявляется усилением аппетита, повышением работоспособности, увеличением массы тела. Для усиления эффекта одновременно с анаболическими стероидами больные должны получать достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов.

Основными побочными действиями являются андрогенизм и поражение печени.

Показания

- Нарушение синтеза белка, кахексии различного генеза, мышечная дистрофия, стероидная миопатия.
- Гипо- и апластическая анемия.
- Рак молочной железы у женщин в постменопаузе или после овариэктомии (паллиативное лечение) — **нандролон**.

Применяют также после травм и ожогов, в послеоперационном периоде, после облучения и инфекционных заболеваний и при других состояниях, сопровождающихся отрицательным азотистым балансом (токсический зоб, недостаточность функции почек и надпочечников, кортикостероидная терапия), в составе комплексной терапии туберкулеза, остеомиелита, бронхиальной астмы, гепатита.

В настоящее время не рекомендуют назначать анаболические стероиды для лечения остеопороза.

Противопоказания

Гиперчувствительность; рак предстательной железы, рак молочной железы у мужчин, рак молочной

железы у женщин с гиперкальциемией, острый и хронический простатит и другие ситуации, когда следует избегать андрогенного эффекта, острая печеночная недостаточность, порфирия.

Нандролон — нефротический синдром.

Осторожно назначают при сахарном диабете, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда в анамнезе, аденоме предстательной железы, мигрени, эпилепсии.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны эндокринной функции и обмена веществ: огрубление голоса, гинекомастия (в основном, у пациентов с циррозом печени), у женщин — нарушение менструального цикла, вирилизация, усиление либидо, увеличение печени, гиперкальциемия, у мужчин в препубертантном периоде — преждевременное окостенение, вирилизация (угревая сыпь, увеличение пениса, приапизм), в постпубертантном — раздражение мочевого пузыря (с учащением мочеиспускания), гинекомастия, приапизм, в пожилом — гипертрофия предстательной железы.

Со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, повышение в крови активности печеночных ферментов и концентрации билирубина, переходящая желтуха, нарушение функции печени с гипокоагуляцией, пурпурой, гепатонекроз, гепатоцеллюлярная карцинома (при длительном использовании).

Со стороны ЦНС: депрессия, нарушение сна, судороги.

Другие: отеки, полиурия, лейкомоидная реакция, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Анаболические стероиды усиливают действие антикоагулянтов, антиагрегантов и противодиабетических средств.

Возможно потенцирование гепатотоксичности других препаратов.

Глюкокортикоиды, минералокортикоиды, кортикотропин, а также натрийсодержащие препараты усиливают задержку жидкости в организме.

■ Метандиенон

Метандростенолон (Methandrostenolon)

Акрихин

Таблетки 5 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 10–20 мг/сутки (максимально — 50 мг/сутки), поддерживающая доза — 5–10 мг/сутки. Курс лечения — 4 недели, можно повторить лечение через 6–8 недель.

Детям младше 2 лет назначают 0,05–0,1 мг/кг, 2–5 лет — 1–2 мг/сутки, 5–14 лет — по 5 мг 1 раз в день или через день.

■ Нандролон

Дека-Дураболин (Deca-Durabolin)

Organon Масляный р-р для инъекций:
ампула 25 и 50 мг нандролона
деканата/мл

Ретаболил (Retabolil)

Gedeon Richter Масляный р-р для инъекций:
ампула 50 мг нандролона
деканата/мл

Феноболин (Phenobolin)

ФармаДон 1 % масляный р-р для инъекций
нандролон фенпропионата:
ампула 1 мл

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят глубоко в мышцу.

Для стимуляции анаболических процессов доза составляет: у мужчин — по 50–200 мг 1 раз в 1–4 недели, у женщин — по 50–100 мг 1 раз в 1–4 недели. Детям 2–13 лет вводят по 25–50 мг 1 раз в 3–4 недели. Длительность курса составляет до 12 недель, повторный курс проводят через 8 недель.

При анемии вводят наряду с **препаратами железа**: мужчинам — по 100–200 мг 1 раз в неделю, женщинам — по 50–100 мг 1 раз в неделю.

При раке молочной железы у женщин в постменопаузе или после овариэктомии (паллиативное лечение) вводят нандролон фенпропионат по 50–100 мг 1 раз в неделю.

Глава 77

Адренокортикостероиды

Стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников, получили название адренокортикостероидов. Острая недостаточность функции коры надпочечников проявляется потерей натрия и задержкой калия, сгущением крови, падением артериального давления, снижением температуры тела и основного обмена, гипогликемией, астенией и желудочно-кишечными расстройствами.

По влиянию на обмен веществ выделяют:

- ✓ минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон) — активно влияют на водно-электролитный обмен и в незначительной степени — на углеводный и белковый обмен;
- ✓ глюкокортикоиды — кортизол (гидрокортизон) и кортизон — в большей степени влияют на углеводный и белковый обмен; влияние на водно-электролитный обмен минимально.

Естественным стимулятором функции коры надпочечников является **кортикотропин** — гормон гипофиза (см. стр. 573). При длительном применении кортикостероидов возможно развитие атрофии коры надпочечников. Введение экзогенного кортикотропина при продолжительном курсе глюкокортикоидной терапии предотвращает этот эффект.

Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия требуется при дефиците адренокортикостероидов в организме. В норме секреция эндогенного кортизона составляет 25–30 мг/сутки (радиоизотопные исследования показали несколько иной результат — 8–15 мг/сутки). Для полного замещения утраченной функции коры надпочечников обычно требуется назначение как глюкокортикоида, так и минералокортикоидного препарата.

При болезни Аддисона и хронической надпочечниковой недостаточности вследствие **адреналэктомии** назначают **гидрокортизон** в начальной дозе 20–30 мг/сутки внутрь (обычно на 2 приема) + **флудрокортизон** 0,05–0,3 мг/сутки. Дозу корректируют в соответствии с клиническим эффектом.

При **острой надпочечниковой недостаточности** **гидрокортизон** вводят внутривенно (в виде гемисукцината) по 100 мг через каждые 6–8 ч (может быть достаточно введение по 50 мг через каждые 6 ч).

Минералокортикоиды

■ Флудрокортизон

Кортинефф (Cortineff)

Polfa Таблетки 0,1 мг

Синтетический кортикостероид с выраженными минералокортикоидными свойствами. Повышает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в дистальных канальцах почек, усиливает секрецию ионов калия. Оказывает также противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, однако для этих целей в клинической практике его не используют из-за слишком сильного минералокортикоидного эффекта.

После длительного курса лечения препарат отмечают постепенно.

Показания

Надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона, адреногенитальный синдром.

Противопоказания

Гиперчувствительность, системный микоз, туберкулез, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, активные инфекционные заболевания.

Осторожно назначают при артериальной гипертензии, язвенной болезни, почечной недостаточности, сахарном диабете, тромбофилии.

Во время беременности применяют по жизненным показаниям (у детей, рожденных от матерей, которые принимали флудрокортизон, повышен риск развития надпочечниковой недостаточности). Кормление грудью следует прекратить.

Побочные действия

Синдром Иценко-Кушинга (задержка в организме натрия и воды с развитием отеков, повышение артериального давления, лунообразное лицо, ожирение), головная боль, психические расстройства, повышение внутричерепного и внутриглазного давления, торможение роста у детей, стероидный сахарный диабет, остеопороз, замедленное заживление ран, задержка жидкости в организме, отеки, асцит, гипокалиемия, диспепсия, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Флудрокортизон усиливает действие *сердечных гликозидов* при одновременном приеме, ослабляет — *сахароснижающих препаратов* и *диуретиков*.

Барбитураты, *противоэпилептические* и *антигистаминные* средства ослабляют действие флудрокортизона, *эстрогены* усиливают его.

Комбинация флудрокортизона и *НПВС* повышает риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При проведении заместительной терапии доза для взрослого составляет по 0,1 мг 1 раз в 2–3 дня (0,05–0,3 мг/сутки), у детей — 5 мкг/кг/сутки.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидные гормоны необходимы для поддержания метаболического гомеостаза организма в обычных условиях и в состоянии стресса. Применяемые в клинической практике глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, антиаллергическое, а также противошоковое и антитоксическое действие. Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов проявляется в дозах, намного больших, чем те, которые используют для заместительной гормональной терапии.

В отличие от цитостатиков, иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов обусловлено не цитостатическим действием, а влиянием на различные звенья иммуногенеза. Считают, что глюкокортикоиды тормозят высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетают высвобождение медиаторов воспаления и снижают метаболизм арахидоновой кислоты. Соединяясь со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней, глюкокортикоиды индуцируют синтез особых белков — липокортинов, один из которых — липомодулин, угнетает активность фосфолипазы А2. Они задерживают синтез и ускоряют распад белков, подавляют активность гиалуронидазы и способствуют снижению проницаемости капилляров.

Глюкокортикоидное действие проявляется влиянием на метаболизм углеводов (усилением глюконеогенеза, снижением утилизации тканями глюкозы, антагонизмом к действию инсулина) и белков (снижением анаболических процессов и усилением катаболизма, азотистый баланс становится отрицательным, развивается также атрофия мышц). Глюкокортикоиды снижают также количество лимфоидной ткани, в т. ч. при лейкозе.

По длительности биологического эффекта различают:

- ✓ глюкокортикоиды короткого действия — кортизон, гидрокортизон;
- ✓ средней продолжительности действия — преднизолон, преднизон, мазипредон, метилпреднизолон, триамцинолон;
- ✓ длительного действия — дексаметазон, бетаметазон.

Сравнительная характеристика применяемых глюкокортикоидов представлена в таблице 77–1.

Гидрокортизон является препаратом выбора для заместительной гормональной терапии (см. выше). Для противовоспалительной терапии чаще всего назначают **преднизолон**. **Дексаметазон** и **бетаметазон** предпочтительны при необходимости избежать задержки жидкости (например, при отеке мозга) и применять высокие дозы. Из-за способности подавлять функцию гипоталамо-гипофизарной системы (особенно при ежедневном приеме на ночь) их назначают в течение длительного времени

с целью снижения секреции кортикотропина при врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Фторированные глюкокортикоиды (**триамцинолон**, **дексаметазон**, **бетаметазон**) в большей степени влияют на течение сахарного диабета; их применения следует избегать во время беременности.

Кортизон и **преднизон** превращаются в печени в активные гидрокортизон и преднизолон, однако при печеночной недостаточности эта трансформация замедлена; в настоящее время оба препарата практически не применяют из-за наличия более эффективных и безопасных средств.

Кроме того, глюкокортикоиды **беклометазон**, **будесонид**, **флунисолид** и **флутиказон** применяют ингаляционно для лечения бронхиальной астмы (см. стр. 390), **беклометазон**, **будесонид**, **триамцинолон**, **флунисолид**, **флутиказон** и **мометазон** — интраназально в качестве средств, облегчающих носовое дыхание (стр. 376), **будесонид** — внутрь и ректально для лечения неспецифического язвенного колита (стр. 470).

Глюкокортикоиды для наружного применения см. стр. 892.

Показания (для системного применения)

- Надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона (см. Заместительная гормональная терапия, стр. 564).
- Коллагенозы (системная красная волчанка, системный дерматомиозит, системный васкулит).
- Ревматические заболевания (ревматизм, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, острый подагрический артрит, остеоартрит, эпикондилит и другие) — системно и местно.
- Кожные заболевания: пузырчатка, эксфолиативный дерматит, герпетический буллезный дерматит, тяжелый псориаз, аллергические поражения.

- В офтальмологии: тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные заболевания глаз.
- Шок (анафилактический, септический), а также подзрение на острую надпочечниковую недостаточность.
- Тяжелые аллергические реакции (отек Квинке, сывороточная болезнь и другие).
- Хронические аллергические заболевания (глюкокортикоиды для интраназального применения см. стр. 376).
- Заболевания легких: бронхиальная астма, астматический статус, бронхо- и ларингоспазм (глюкокортикоиды для ингаляционного применения см. стр. 390); аспирационный пневмонит, саркоидоз, бериллиоз, диссеминированный легочной туберкулез.
- Аутоиммунный гепатит.
- Неспецифический язвенный колит (см. стр. 470).
- Тиреотоксический криз.
- Гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения.
- Рассеянный склероз (в фазе обострения; необходимо применение высоких доз).
- Гломерулонефрит и нефротический синдром (назначают для снижения протеинурии).
- Острый и хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы — **преднизолон**, **метилпреднизолон**, **дексаметазон** (схемы противоопухолевой терапии см. таблицу 98–6 на стр. 821–834).
- Иммуносупрессия при трансплантации органов.
- Другие:
 - ✓ профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных (см. далее);
 - ✓ отек мозга;
 - ✓ тошнота и рвота вследствие проведения цитостатической терапии — **дексаметазон**, **метилпреднизолон**;

Таблица 77–1. Сравнительная характеристика применяемых глюкокортикоидов (Herfindal E. T., Gourley D. R., Linda Lloyd Hart, 1992)

| Препарат | Эквивалентные дозы, мг | Относительная противовоспалительная активность | Относительная минералокортикоидная активность | Биологическое время полувыведения, ч | Суточная доза для заместительной терапии, мг |
|---|------------------------|--|---|--------------------------------------|--|
| Короткого действия | | | | | |
| Гидрокортизон | 20 | 1 | 1 | 8–12 | 30 |
| Кортизон ¹ | 25 | 0,8 | 0,8 | 8–12 | 37,5 |
| Средней продолжительности действия | | | | | |
| Преднизолон | 5 | 4 | 0,8 | 18–36 | 7,5 |
| Преднизон ¹ | 5 | 3,5 | 0,8 | 18–36 | 7,5 |
| Метилпреднизолон | 4 | 5 | 0,5 | 18–36 | 6 |
| Триамцинолон | 4 | 5 | 0 | 18–36 | 6 |
| Длительного действия | | | | | |
| Бетаметазон | 0,6 | 25–30 | 0 | 36–54 | 0,75–1,0 |
| Дексаметазон | 0,75 | 25–30 | 0 | 36–54 | 0,75–1,0 |

¹В настоящее время кортизон и преднизон практически не используют.

- ✓ гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях;
- ✓ гирсутизм — **дексаметазон**;
- ✓ трихинеллез с неврологической симптоматикой и поражением сердца;
- ✓ туберкулезный менингит;
- ✓ острое повреждение спинного мозга — **метилпреднизолон**;
- ✓ синдром Хаммана-Рича (диффузный легочной фиброз) — **триамцинолон**;
- ✓ отечный синдром при циррозе печени и застойной сердечной недостаточности при неэффе́ктивности диуретической терапии — **триамцинолон**.

Внимание! Эффективность глюкокортикоидов при черепно-мозговой травме в последнее время поставлена под сомнение. В недавно проведенном крупном многоцентровом исследовании показано увеличение смертности в 2 раза в первые 2 недели от получения травмы при применении глюкокортикоидов.

Противопоказания

Для применения по жизненным показаниям противопоказаний нет.

Осторожно назначают при системных микозах, ВИЧ-инфекции, активном туберкулезе, герпетической инфекции и других заболеваниях, при которых нежелателен иммунодепрессивный эффект; при язвенной болезни и остром гастрите; артериальной гипертензии, в том числе во время беременности; при сахарном диабете, остеопорозе, болезни Иценко-Кушинга, а также при острых психических расстройствах и тромбофилии.

Избегают назначать глюкокортикоиды при проведении иммунизации.

Применение во время беременности и в период лактации

Применение глюкокортикоидов во время беременности повышает риск развития аномалий плода; их применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует иметь в виду, что фторированные глюкокортикоиды (**триамцинолон**, **дексаметазон** и **бетаметазон**) в большей степени, чем другие средства, проникают через плаценту, поэтому противопоказаны во время беременности.

Преднизолон при переходе через плаценту инактивируется на 88 %. Короткий курс терапии преднизолоном сопряжен с невысоким риском развития побочных действий как со стороны матери, так и со стороны плода.

При проведении заместительной гормональной терапии у беременных потребность в **гидрокортизоне** обычно возрастает.

Для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных глюкокортикоиды используют

у беременных вплоть до срока 34 недели. Для достижения эффекта необходимо, по меньшей мере, 24 ч. Рекомендуют применять следующие схемы:

- ✓ **дексаметазон** по 4 мг внутримышечно через каждые 8 ч, на курс 6 введений (или дважды по 8 мг с интервалом 12 ч);
- ✓ **бетаметазон** по 12 мг внутримышечно дважды с интервалом 12 ч.

После проведенного лечения эффект продолжается в течение 7 дней; через 7 суток после тщательного взвешивания ожидаемой пользы и возможного риска лечение можно повторить.

Противопоказания к применению указанных схем — подозрение на наличие инфекции у матери (лихорадка, герпетическая инфекция, амнионит), угроза преждевременных родов; осторожно назначают при артериальной гипертензии, сахарном диабете, обострении язвенной болезни, а также при задержке развития плода.

Преднизолон в дозе менее 20 мг/сутки и **метилпреднизолон** в дозе менее 8 мг/сутки проникает в грудное молоко в незначительном количестве и редко вызывает системные эффекты у детей. При использовании матерью более высоких доз ребенка необходимо наблюдать для выявления надпочечниковой недостаточности. Для уменьшения вероятности развития побочных действий делают перерыв 3–4 ч после приема глюкокортикоида до грудного кормления.

Побочные действия

Чаще развиваются при длительном применении, однако некоторые эффекты наблюдаются уже после короткого курса (обострение инфекций). В целом, частота побочных действий при длительном приеме остается высокой (до 50 %).

Со стороны обмена веществ: синдром Иценко-Кушинга (задержка в организме натрия и воды с развитием отеков, повышение артериального давления, лунообразное лицо, ожирение), гипокалиемия, гипергликемия (стероидный диабет), усиление выведения кальция и остеопороз (особенно опасны у пожилых), асептический некроз головки бедренной кости, замедление процессов регенерации, мышечная слабость, миопатия, у *женщин* — гирсутизм, нарушение менструального цикла. У детей при длительном приеме отмечается задержка роста.

Со стороны ЦНС: нарушение сна, депрессия или возбуждение (стероидный психоз), эйфория, эпилептиформные судороги.

Со стороны ЖКТ: эрозивно-язвенное поражение слизистой ЖКТ, обострение язвенной болезни.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, сердечная аритмия, повышение свертывания крови с развитием тромбозов и эмболии.

Другие: обострение инфекционных заболеваний и снижение иммунитета, глаукома, катаракта, синдром отмены (при резком прекращении длительной терапии).

Предупреждение

Отмену длительно принимаемого глюкокортикоида следует производить постепенно. Быстрая отмена препарата после длительного курса лечения проявляется лихорадкой, миалгией, артралгией, ринитом, конъюнктивитом, болезненным кожным зудом и потерей веса. В тяжелых случаях возможно развитие острой надпочечниковой недостаточностью, артериальной гипотензии и смерти.

Быструю отмену препарата проводят пациентам с низкой вероятностью развития рецидива заболевания или если курс лечения составил менее 3 недель.

В противном случае быстро снижают дозу постоянно принимаемого глюкокортикоида до физиологической (см. таблицу 77–1 на стр. 566), после чего дальнейшее снижение дозы и отмену препарата проводят постепенно. Необходим контроль за течением болезни во избежание ее рецидива.

Контроль

Уровень артериального давления, содержание глюкозы в крови, свертываемость крови, масса тела.

У детей наблюдают за динамикой роста.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременно применяемые *сердечные гликозиды, диуретики, амфотерицин В* усиливают риск развития гипокалиемии и сердечных аритмий, *алкоголь и НПВС* — вероятность поражения ЖКТ, *иммунодепрессанты* — опасность развития инфекции и лимфопролиферативных заболеваний.

Глюкокортикоиды снижают эффективность *сахароснижающих* препаратов и *инсулина*, а также *непрямых антикоагулянтов, гепарина, стрептокиназы и урокиназы*.

Глюкокортикоиды усиливают гепатотоксичность *парацетамола*.

Дозировка и применение

Существует несколько вариантов назначения глюкокортикоидов.

Интенсивную краткосрочную терапию (введение больших доз в течение короткого промежутка времени) применяют при остро возникших быстротекущих патологических процессах (шок, аллергические реакции немедленного типа, гиперкальциемический криз), обычно в течение часов или нескольких дней. В этом случае по достижении клинического эффекта препараты обычно сразу отменяют.

Индукция ремиссии («терапия подавления») подразумевает применение высоких доз (но меньших, чем в первом случае) в течение 2–3 недель (высокую дозу делят на 2–3 приема и принимают большую часть утром), после чего переходят на поддерживающее лечение. При неэффективности обычных доз или крайне агрессивном течении заболевания можно назначить **пульс-терапию** (дозы аналогичны интен-

сивной краткосрочной терапии, но после ее завершения требуется продолжить поддерживающее лечение).

Некоторые заболевания (например, аутоиммунные) требуют проведения **длительной терапии** (иногда пожизненной) средним и низким дозам. Следует учитывать, что максимальная активность коры надпочечников отмечается между 2 и 8 часами утра, минимальная — с 4 часов дня до полуночи. Чтобы избежать угнетения функции гипофиза, экзогенные глюкокортикоиды вводят в период максимального пика — обычно в 9 часов утра.

Существует возможность приема двухсуточной дозы глюкокортикоида через день (эта схема не подходит для поддерживающего лечения бронхиальной астмы тяжелой степени). Преимущество имеет также терапия короткими курсами. В некоторых случаях дозу глюкокортикоида можно снизить за счет добавления иммунодепрессанта.

У детей для избежания передозировки дозу следует рассчитывать по поверхности тела, а не по массе или возрасту.

Глюкокортикоиды применяют системно (внутрь, парентерально), а также ингаляционно, интраназально, ректально, местно в ЛОР и офтальмологической практике, наружно и внутрисуставно.

Внутрисуставно вводят не чаще 1 раза в 3 недели в условиях тщательной асептики и после исключения наличия инфекции в суставе.

■ Гидрокортизон

Гидрокортизон (Hydrocortison)

Многие производители Суспензия для инъекций 125 мг ацетата/ампула 5 мл и 250 мг/флакон 10 мл

Кортеф (Cortef)

Pfizer Таблетки 5, 10 и 20 мг

Солу-Кортеф (Solu-cortef)

Pfizer Порошок для инъекций 100 мг сукцината/флакон

Сополькорт Н (Sopolcort N)

Jelfa Р-р для инъекций 25 мг гемисукцината/ампула 1 мл
Р-р для инъекций 100 и 500 мг гемисукцината/ампула 2 мл

Гидрокортизон (кортизол) — синтетический аналог основного естественного глюкокортикоида, оказывает противовоспалительное и умеренное минералокортикоидное действие. Является препаратом выбора для заместительной гормональной терапии.

Гидрокортизон применяют внутрь и парентерально. После приема внутрь достигает максимума концентрации в крови в течение 1 ч. Суспензия для внутримышечного введения (ацетат) всасывается в течение 24–48 ч. Сукцинат и гемисукцинат (раствор для инъекций) при внутривенном применении начинают действовать через 1 ч.

При внутрисуставном введении эффект развивается в течение 6–24 ч и сохраняется от нескольких дней до нескольких недель.

Применяют также наружно (см. стр. 893). Пороговая доза, которая приводит к развитию синдрома Иценко-Кушинга при длительном применении, составляет 30 мг/сут. Введение больших доз допустимо не более 72 ч.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для заместительной гормональной терапии назначают обычно взрослым 20–30 мг/сутки на 2 приема, детям — 0,5–0,75 мг/кг/сутки на 3 приема.

Для противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии начальная доза для взрослых варьирует от 20 до 240 мг/сутки, поддерживающую подбирают путем снижения начальной дозы до минимально эффективной. Детям младше 12 лет назначают 2,5–10 мг/кг/сутки.

При обострении рассеянного склероза доза составляет 800 мг/сутки в течение 1 недели, затем принимают 320 мг/сутки в течение месяца.

Парентерально ▶

Вводят взрослым внутривенно или внутримышечно по 100–150 мг (до 1,5 г/сутки), при угрожающих жизни состояниях — внутривенно по 100–150 мг через каждые 4 ч, или вводят 100–500 мг в течение 30 с, затем дозу повторяют с интервалом 1, 3, 6 и 10 ч. Детям вводят 1–2 мг/кг струйно; дальнейшая доза у детей младше 6 лет составляет 25–150 мг/сутки на 3–4 введения, старше 6 лет — 150–250 мг/сутки на 3–4 введения.

При шоке вводят внутривенно взрослым и подросткам старше 12 лет по 0,5–2 г через каждые 2–6 ч, детям младше 12 лет — 50 мг/кг, при необходимости введение повторяют через каждые 4 ч.

При астматическом статусе доза для взрослых и детей составляет по 1–2 мг/кг внутривенно через каждые 6 ч в течение 24 ч, затем по 0,5–1 мг/кг через каждые 6 ч.

Внутрисуставно ▶

Гидрокортизона ацетат вводят при коллагенозах в крупный сустав 25 мг (до 37,5 мг), в мелкий — 10–25 мг. Возможно введение во влагалище сухожилия 5–12,5 мг, в мягкие ткани — 25–50 мг (до 75 мг).

Ректально ▶

При неспецифическом язвенном колите вводят взрослым по 100–125 мг 1–2 раза в день в течение 2–3 недель (затем можно продолжить применение клизм через день).

■ Преднизолон

Медопред (Medopred)

Medochemie Таблетки 5 мг
Р-р для инъекций: 30 мг/ампула 1 мл



Преднизол (Prednisol)

Agio Таблетки 5 мг

Преднизолон (Prednisolon)

Многие производители Таблетки 1 и 5 мг
Р-р для инъекций 30 мг преднизолон ацетата/ампула 1 мл
Пор. лиоф. для инъекций: флакон 25 мг преднизолон гемисукцинат

Преднизолон (Prednisolon)

Nycomed Таблетки 5 мг
Р-р для инъекций 25 мг/ампула 1 мл

Синтетический глюкокортикоид, препарат выбора для длительной терапии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для заместительной гормональной терапии суточная доза составляет 20–30 мг (при необходимости до 100 мг).

С противовоспалительной целью в период обострения заболеваний назначают взрослым 10–20 мг/сутки (в тяжелых случаях до 60 мг), желателно утром. Поддерживающая доза — 2,5–15 мг/сутки (при дозе более 7,5 мг/сутки выше риск развития побочных действий).

Детям назначают 1–2 мг/кг/сутки, поддерживающая доза составляет 0,3–0,6 мг/кг/сутки.

При рассеянном склерозе в период обострения назначают 200 мг/сутки в течение недели, затем переходят на прием 80 мг/сутки в течение 1 месяца.

Парентерально ▶

При обострении воспалительных заболеваний назначают внутримышечно 25–100 мг ацетата 1–2 раза в неделю.

Преднизолон Никомед вводят внутримышечно или внутривенно взрослым и подросткам старше 12 лет 25–50 мг, в тяжелых ситуациях возможно значительное увеличение дозы. Средняя доза для детей 6–12 лет составляет 25 мг.

Внутрисуставно ▶

В крупные суставы вводят 25–50 мг, средние суставы — 10–25 мг, в мелкие — 5–10 мг. Для инфильтрации мягких тканей доза составляет 5–50 мг.

■ Мазипредон

Преднизолон для инъекций (Prednisolon for injections)

Gedeon Richter Р-р для инъекций 30 мг/ампула 1 мл

Водорастворимое синтетическое производное преднизолон.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно при шоке — 60–90 мг, при других ситуациях — 30–45 мг.

Детям в возрасте от 2 до 12 месяцев вводят 2–3 мг/кг, 1–14 лет — 1–2 мг/кг.

■ Метилпреднизолон

Депо-медрол (Depo-medrol)

Pfizer Суспензия для инъекций depo
40 мг ацетата/мл ампула 1 и
2 мл

Лемод (Lemod)

Hemofarm Таблетки 4 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 125 мг

Медрол (Medrol)

Pfizer Таблетки 4, 16 и 32 мг

Метипред (Metypred)

Orion Таблетки 4 и 16 мг
Порошок для инъекций 250 мг
сукцината/флакон
Суспензия для инъекций depo
40 мг ацетата/ампула 2 мл

Солу-медрол (Solu-medrol)

Pfizer Порошок для инъекций 40, 125,
250 и 500 мг сукцината/флакон

Производное преднизолона, применяют внутрь, парентерально, а также наружно (см. стр. 893). Несколько активнее преднизолона, при этом вызывает меньше побочных действий. В последнее время вытесняет преднизолон в качестве препарата выбора для длительного приема.

Метилпреднизолона сукцинат вводят внутривенно или внутримышечно, действие развивается быстро. Ацетат является depo-формой метилпреднизолона (действие начинается через 6–48 ч).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым в период обострения заболеваний назначают по 4–40 мг/сутки (до 100 мг) на 1 или несколько приемов, поддерживающая доза — 4–12 мг/сутки.

Детям назначают для заместительной терапии 0,14 мг/кг/сутки на 3 приема, по другим показаниям — 0,417–1,67 мг/кг/сутки на 3 приема.

При рассеянном склерозе в период обострения назначают 160 мг/сутки в течение недели, затем принимают 64 мг в течение 1 месяца.

Парентерально ▶

С противовоспалительной целью назначают взрослым внутримышечно по 10–80 мг 1 раз в сутки; метилпреднизолона ацетат вводят 40–120 мг однократно, при необходимости введение повторяют через 2–3 недели.

Внутривенно вводят метилпреднизолона сукцинат в дозе 0,4–1,6 мг/кг/сутки. Инъекции проводят в течение 30 мин через каждые 6–12 ч.

При бронхиальной астме доза составляет 1–2 мг/кг, затем по 0,5–4 мг/кг через каждые 6 ч, максимум — по 250 мг через каждые 4 ч.

При повреждении спинного мозга — 30 мг/кг в течение 15 мин, затем через 45 мин налаживают инфузию со скоростью 5,4 мг/кг/ч в течение 23 ч.

При шоке используют дозу до 30 мг/кг, при необходимости введение повторяют через 6 ч.

При тошноте и рвоте, связанных с цитостатической терапией, вводят взрослым 250 мг за 20 мин до применения цитостатиков и спустя 6 ч, детям — не менее 25 мг/сутки.

Местно ▶

Вводят в синовиальные влагалища и сумки 20–60 мг, в брюшную и плевральную полость — до 100 мг, эпидурально — до 80 мг.

■ Триамцинолон

Берликорт (Berlicort)

Berlin Таблетки 4 мг

Chemie/Menarini

Кенакорт (Kenacort)

Bristol-Myers Таблетки 4 мг

Squibb

Кеналог (Kenalog)

Bristol-Myers Суспензия для инъекций 10 и
Squibb 40 мг/ампула 1 мл

Кеналог (Kenalog)

KRKA Таблетки 2, 4 и 8 мг
Суспензия для инъекций
40 мг/ампула 1 мл

Полькортолон (Polcortolon)

Polfa Таблетки 4 мг

Полькортолон 40 (Polcortolon 40)

Jelfa Суспензия для инъекций
40 мг/ампула 1 мл

Триамцинолон (Triamcinolon)

Многие Таблетки 2 и 4 мг

производители Суспензия для инъекций 10 и
40 мг/ампула 1 мл

Фторированный синтетический глюкокортикоид, применяют внутрь, внутримышечно и внутрисуставно, а также интраназально (стр. 377) и наружно (стр. 894). Способствует диурезу и натрийурезу, вызывает снижение массы тела.

После приема внутрь действие начинается через 1–2 ч, внутримышечного введения — через 24–48 ч. Продолжительность действия составляет соответственно 2,5 суток и 1–6 недель.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для взрослых и подростков старше 12 лет начальная доза составляет 4–16 мг/сутки на 1 или несколько приемов (при лимфогранулематозе дозу 32–48 мг/сутки делят на несколько приемов). Дозу уменьшают на 2 мг через каждые 2–3 дня до поддерживающей 1–4 мг/сутки.

Детям с весом менее 25 кг назначают 0,1–0,5 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза — 12–14 мг.

Внутримышечно ▶

Вводят взрослым 40–80 мг, при необходимости введение повторяют через 4 недели.

Детям вводят 40 мг, при необходимости введение повторяют через 4 недели, или 0,03–0,2 мг/кг и повторяют введение через 1–7 сутки.

Внутрисуставно ▶

Вводят в дозе 2,5–15 мг, инъекции повторяют по мере необходимости.

■ Бетаметазон

Дипроспан (Diprospan)

Schering-Plough Р-р для инъекций: ампула 1 мл: бетаметазона динатрия фосфат 2 мг бетаметазона дипропионат 5 мг

Флостерон (Flosteron)

KPKA Суспензия для инъекций амп 1 мл: бетаметазона динатрия фосфат 2 мг бетаметазона дипропионат 5 мг

Целестон (Celestone)

Schering-Plough Таблетки 0,5 мг Р-р для инъекций бетаметазона динатрия фосфат 4 мг/ампула 1 мл

Фторированный синтетический глюкокортикоид с мощным быстрым и длительным эффектом, вызывает угнетение функции гипофиза. Применяют внутрь, парентерально и внутрисуставно, а также наружно (см. стр. 893).

Дипроспан и *Флостерон* — сочетание депо и быстродействующей форм — не вводят внутривенно. *Целестон* (бетаметазона динатрия фосфат) можно вводить внутривенно. Максимальный эффект после приема внутрь и внутримышечного введения развивается через 1–2 ч.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам назначают 0,25–0,6 мг/сутки (до 8 мг), после длительной терапии дозу снижают на 0,25–0,5 мг/сутки через каждые 2–3 дня.

При ревматических заболеваниях начальная доза обычно составляет 1–2,5 мг, поддерживающая — 0,5–1,5 мг/сутки.

При бронхиальной астме назначают 3,5 мг/сутки, затем дозу снижают до 0,25–0,5 мг.

Детям назначают 0,0625–0,2 мг/кг/сутки, или 1,975–7,5 мг/м².

Парентерально ▶

Целестон вводят внутривенно струйно или капельно 4–8 мг/сутки (при необходимости до 20 мг). Поддерживающая доза составляет 2–4 мг.

Дипроспан, флостерон и целестон вводят внутримышечно в дозе 4–6 мг (до 9 мг)/сутки.

При отеке головного мозга рекомендуемая доза составляет 2–4 мг однократно, при коме — по 2–4 мг 4 раза в день.

При реакции отторжения почечного трансплантата вводят внутривенно капельно 60 мг в течение 24 ч.

Детям назначают по 0,021–0,125 мг/кг/сутки (или 0,0625–3,75 мг/м²) через каждые 12–24 ч.

Внутрисуставно ▶

В крупные суставы вводят 2–4 мг (до 9 мг), малые — 0,8–2 мг не чаще 1 раза в 3 недели.

В сухожильные влагалища и ганглии вводят обычно не более 2 мг, в мягкие ткани — до 6 мг.

■ Дексаметазон

Дексавен (Dexaven)

Jelfa Р-р для инъекций 4 мг/мл: ампула 1 и 2 мл

Дексазон (Dexason)

ICN Таблетки 0,5 мг Р-р для инъекций 4 мг/ампула 1 мл

Дексамед (Dexamed)

Medochemie Таблетки 0,5 и 1,5 мг Р-р для инъекций 4 мг/мл: ампула 1, 2 и 5 мл

Дексаметазон (Dexamethasone)

Многие производители Таблетки 0,5 мг Р-р для инъекций 4 мг/ампула 1 мл

Дексона (Dexona)

Cadila Таблетки 0,5 мг Р-р для инъекций 4 мг/флакон 2 мл

Фторированный синтетический глюкокортикоид с мощным и длительным эффектом, вызывает угнетение функции гипофиза. Применяют внутрь, парентерально и внутрисуставно, а также наружно. Входит в состав комбинированного препарата с НПВС **фенилбутазоном** и **цианокобаламином Амбен** (см. стр. 30).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 2–6 мг/сутки, большую дозу делят на 2–3 приема. Поддерживающая доза — 0,5–1 мг/сутки.

У детей доза составляет 0,25 мг/сутки (0,083–0,333 мг/кг/сутки).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым 4–8 мг, при необходимости введение можно повторить. Детям вводят 0,2–0,5 мг/кг/сутки.

При шоке вводят 1 мг/кг, при необходимости повторяют введение через каждые 4–6 ч.

Для снижения внутричерепного давления при отеке головного мозга вводят 0,5–1,5 мг/кг внутривенно или внутримышечно, поддерживающая доза составляет по 0,2–0,5 мг/кг через каждые 6 ч в течение 2–10 суток.

При развитии респираторного дистресс-синдрома новорожденных назначают 1 мг/кг/сутки на введение через каждые 12 ч.

Для профилактики тошноты и рвоты при проведении химиотерапии назначают внутрь или парентерально 10 мг/м², при необходимости введение повторяют в дозе 5 мг/м².

Внутрисуставно ▶

Взрослым и подросткам вводят по 0,2–6 мг с интервалом от 3 суток до 3 недель.

Глава 78

Гормоны гипофиза

В передней доле гипофиза вырабатываются гормон роста (соматотропин), адренкортикотропный (кортикотропин), тиреотропный и гонадотропные гормоны, а также пролактин, в задней доле — вазопрессин и окситоцин.

В эндокринологической практике используют рекомбинантные препараты гормона роста (**соматотропин**), аналог адренкортикотропного гормона (АКТГ) **тетракозактид**, аналог вазопрессина **десмопрессин** (сам вазопрессин в настоящее время практически не применяют; аналог вазопрессина **терлипрессин** назначают для снижения давления в системе портальной вены; см. стр. 477).

Окситоцин используют в акушерской практике (см. стр. 510), гонадотропные гормоны — для обеспечения фертильности (стр. 556).

■ Соматотропин (соматропин)

Генотропин (Genotropin)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: картридж 16 МЕ (5,3 мг)

Нордитропин (Norditropin)

Novo Nordisk **Симплекс** — Р-р для инъекций: картриджи по 1,5 мл/5, 10 и 15 мг
НордиЛет — Р-р для инъекций: многодозовые шприц-ручки по 1,5 мл: 10 мг/мл, 3,33 мг/мл и 6,67 мг/мл

Сайзен (Saizen)

Serono Порошок лиоф. для инъекций: флакон 8 мг (24 МЕ)

Хуматроп (Humatrope)

Lilly Порошок лиоф. для инъекций: картридж 18 МЕ (6 мг) и 36 МЕ (12 мг)

Рекомбинантный гормон роста, идентичный человеческому. Стимулирует рост скелета, увеличение числа и размеров мышечных клеток, стимулирует синтез белка. Вызывает задержку в организме жидкости, азота и минеральных солей; повышает уровень глюкозы в крови, стимулирует всасывание кальция из ЖКТ.

1 мг соматотропина = 3 МЕ.

Показания

- Гипофизарный нанизм.
- Синдром Шерешевского-Тернера.
- Нарушение роста у детей пубертатного возраста с хронической почечной недостаточностью.
- Выраженный дефицит гормона роста у взрослых.

Противопоказания

Признаки опухолевой активности (до начала лечения соматотропином опухолевый процесс должен находиться в неактивной фазе и противоопухолевое лечение должно быть завершено; при появлении

признаков опухолевого роста препарат отменяют), критические состояния (в результате операций на открытом сердце и брюшной полости, множественных травм и острой дыхательной недостаточности).

Осторожно назначают больным сахарным диабетом (необходим контроль гликемии).

Производители рекомендуют избегать применения соматотропина во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Задержка жидкости и периферические отеки (обычно в начале лечения), артралгия, миалгия, гипергликемия, *редко* — гипотиреоз, эпифизеолиз головки бедренной кости, развитие доброкачественной внутричерепной гипертензии (проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, нарушением зрения). При появлении признаков повышения внутричерепного давления необходимо исследование глазного дна.

Места инъекции меняют во избежание развития липодистрофии.

У детей описаны случаи развития лейкозов, однако их частота не превышала таковой в общей популяции.

У взрослых побочные действия встречаются чаще, чем у детей.

Предупреждение

Глюкокортикоиды могут уменьшить стимулирующее влияние соматотропина на процесс роста.

Пациенты с гипотиреозом хуже поддаются лечению соматотропином.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При дефиците эндогенного гормона роста назначают по 0,07–0,1 МЕ/кг (25–35 мкг/кг), или 2,1–3 МЕ/м² поверхности тела (0,7–1 мг/м²) в сутки.

При синдроме Шерешевского-Тернера доза составляет 0,14 МЕ/кг (45–50 мкг/кг) или 4,3 МЕ/м² (1,4 мг/м²) в сутки.

При нарушении роста у детей с хронической почечной недостаточностью доза составляет 0,14 МЕ/кг (45–50 мкг/кг) или 4,3 МЕ/м² (1,4 мг/м²) в сутки. Через 6 месяцев терапии обычно проводят коррекцию дозы.

Взрослым с выраженным дефицитом гормона роста назначают по 0,018 МЕ/кг (6 мкг/кг) в сутки, постепенно повышая дозу до максимальной 0,036 МЕ/кг (12 мкг/кг). Используют минимально эффективные дозы (потребность в соматотропине со временем может снизиться).

■ Мекасермин

Инкрелекс (Increlex)

Ipser 1 % р-р для инъекций: флакон 4 мл

Инсулиноподобный фактор роста-1, является основным медиатором соматотропного эффекта человеческого гормона роста.

Показания

Выраженная задержка роста у детей и подростков, обусловленная первичным дефицитом инсулиноподобного фактора роста-1.

Противопоказания

Признаки опухолевой активности, период лактации. До начала лечения следует исключить или лечить гипотиреоз.

Осторожно назначают при сахарном диабете (может потребоваться коррекция лечения).

Побочные эффекты

Головная боль, тошнота, рвота (может быть вызвана доброкачественной внутричерепной гипертензией; при тяжелой или рецидивирующей головной боли рекомендуют провести осмотр глазного дна), нарушения зрения, кардиомегалия, гипертрофия миокарда, тахикардия, судороги, головокружение, нервозность, гипертрофия миндалин, синдром сонных апноэ, гипогликемия (особенно у детей младшего возраста и в первый месяц лечения) или гипергликемия, гинекомастия, артралгия, миалгия, реакции в месте инъекции, образование антител к препарату.

Внимание! При развитии гипогликемии, несмотря на адекватное питание, следует уменьшить дозу. Если пациент не способен принять пищу, пропустите инъекцию.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят детям старше 2 лет и подросткам в начальной дозе 40 мкг/кг 2 раза в день в течение 1 недели. При хорошей переносимости повышают дозу на 40 мкг/кг до максимальной 120 мкг/кг 2 раза в день.

При отсутствии эффекта в течение 1 года лечение прекращают.

■ Тетракозактид (кортикотропин)

Синактен депо (Synacthen depot)

Novartis Суспензия для инъекций
1 мг/ампула 1 мл

Синтетический аналог натурального гормона передней доли гипофиза — адренотропного гормона (АКТГ). Из 39 аминокислот натурального гормона содержит 24 аминокислоты (оказывает менее аллергенное действие). Время полувыведения составляет 10 мин; депо-форма оказывает более продолжительное действие.

Связываясь с рецепторами коры надпочечников, тетракозактид стимулирует синтез кортикостероидов,

в основном, гидрокортизона, что и обуславливает действие препарата.

Показания

- Диагностика надпочечниковой недостаточности.
- Назначают в качестве альтернативы глюкокортикоидам для лечения коллагенозов, ревматических заболеваний, дерматозов, рассеянного склероза (обострения), неспецифического язвенного колита. Применение по этим показаниям ограничено из-за непредсказуемости клинического эффекта и снижения его со временем. Не применяют тетракозактид для лечения бронхиальной астмы и аллергических заболеваний.

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психотическое расстройство, сердечная недостаточность.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Синактен депо содержит бензил алкоголь, поэтому противопоказан у новорожденных (особенно опасен для недоношенных).

Побочные действия

См. *Глюкокортикоиды* (стр. 567). Имеется риск развития анафилаксии.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

С целью диагностики надпочечниковой недостаточности вводят 1 мг однократно, после чего измеряют уровень кортизола. Отсутствие повышения уровня кортизола через 5 ч говорит о наличии первичной надпочечниковой недостаточности.

С лечебной целью вводят по 1 мг 1 раз в сутки, в острых случаях — 2 раза в сутки через каждые 12 ч. Поддерживающая доза составляет по 1 мг 1 раз в 1–2 дня с последующим снижением дозы до 0,5 мг 1 раз в 2–3 дня или по 1 мг 1 раз в неделю.

Детям назначают 1 раз в 1–7 суток: грудным — по 0,25 мг, младшего возраста — по 0,25–0,5 мг, школьного возраста — по 0,25–1 мг.

■ Десмопрессин (DDAVP)

Минирин (Minirin)

Ferring Таблетки 100 и 200 мкг
Спрей назальный 10 мкг/доза:
флаконы 2,5 и 5 мл

Пресайнекс (Presinex)

Mipharm Спрей назальный 10 мкг/доза:
флакон 6 мл

Эмосинт (Emosint)

Kedrion Р-р для инъекций 4 мкг/ампула
0,5 мл и 20 или 40 мкг/ампула
1 мл

Структурный аналог естественного гормона вазопрессина. Обладает выраженным антидиуретическим эффектом, усиливая реабсорбцию воды в дистальных канальцах, при этом повышает осмотическую плотность мочи, способствует снижению частоты мочеиспусканий и устраняет повышенную потребность организма в жидкости. В меньшей степени, чем вазопрессин, влияет на гладкую мускулатуру.

Кроме того, способствует высвобождению из эндотелия сосудов VIII фактора свертывания, плазматического активатора плазминогена, простаглицлина и фактора Виллебранда.

Показания

- Диагностика и лечение несахарного диабета.
- Первичный ночной энурез у детей старше 5 лет — интраназально, внутрь.
- Ночная полиурия у взрослых младше 65 лет — внутрь.
- Тест на концентрационную способность почек — интраназально.
- Лечение временной полиурии после черепно-мозговой травмы и операции на гипофизе — интраназально.
- Гемофилия А легкой и средней степени, болезнь Виллебранда — внутривенно (может позволить избежать трансфузии препаратов крови при подготовке к небольшим хирургическим вмешательствам).

Противопоказания

Гиперчувствительность, анурия, полидипсия, гипонатриемия, сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения диуретиков.

Внутривенно не вводят при нестабильной стенокардии и болезни Виллебранда II типа.

Назначают по показаниям во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение сознания, судороги, кома.

Со стороны ЖКТ: кишечная колика, тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (при применении высоких доз) или гипотензия (при быстром внутривенном введении).

Другие: ринит, конъюнктивит, отек слизистой носа, носовое кровотечение, олигурия, задержка жидкости в организме, гипонатриемия, повышение массы тела, кожная сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами

Индометацин может усилить действие десмопрессина, не влияя на его продолжительность.

Карбамазепин, хлорпромазин (аминазин), трициклические антидепрессанты могут потенцировать эффект десмопрессина (в т. ч. побочные действия).

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Для лечения несахарного диабета назначают взрослым по 5–40 мкг/сутки на 1–3 приема. В случае развития изменений со стороны слизистой носа можно применять препарат сублингвально.

При ночном энурезе назначают 10–30 мкг перед сном (необходимо одновременно ограничить прием жидкости).

При развитии острой центральной полиурии назначают в дозе 10 мкг (эффект развивается через 30 мин). При отсутствии эффекта в течение 1 ч рекомендуют перейти на парентеральное введение.

При исследовании концентрационной способности почек назначают взрослым 15 мкг, детям старше 1 года — 5 мкг/5 кг веса (не более 50 мкг). После применения препарата ограничивают поступление жидкости (употребляют ее только для удовлетворения жажды). Нормальная относительная плотность мочи составляет 800 мосм/л.

Внутрь ▶

Начальная доза при центральном несахарном диабете составляет у взрослых и детей по 100 мкг 3 раза в день, дальнейшую дозу подбирают индивидуально (обычно она составляет 100–200 мкг в день). Антидиуретический эффект после приема внутрь сохраняется в течение 8–12 ч.

При первичном ночном энурезе назначают по 200 мкг на ночь, при отсутствии эффекта дозу повышают до 400 мкг.

При ночной полиурии пациентам младше 65 лет назначают по 100 мкг на ночь, при необходимости дозу повышают до 200 и, далее, до 400 мкг с интервалом 1 неделя. Эти пациенты должны ограничить прием жидкости за 1 ч до и в течение 8 ч после приема десмопрессина (во избежание развития выраженной гипонатриемии).

Парентерально ▶

Для диагностики несахарного диабета вводят подкожно и внутримышечно взрослым и детям однократно 2 мкг. Для лечения несахарного диабета суточная доза для взрослых составляет 1–4 мкг, для детей — 0,4 мкг.

Для повышения уровня VIII фактора свертывания и фактора Виллебранда вводят внутривенно в дозе 0,3 мкг/кг (пожилым — 0,2 мкг/кг). Период полураспада десмопрессина в крови составляет 1–4 ч, однако клинический эффект после его применения сохраняется в течение 12 ч (за счет действия высвободившихся факторов свертывания). При повторном введении отмечено снижение эффективности (восстановление функции клеток эндотелия происходит не ранее 12–24 ч).

Глава 79

Аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста

Аналоги соматостатина

Соматостатин — полипептидный гормон, взаимодействуя со специфическими рецепторами, оказывает разнообразное действие на организм: угнетает секрецию гипофизом гормона роста и тиреотропного гормона, эндо- и экзокринную функцию поджелудочной железы и секреторную активность других органов ЖКТ.

Он снижает продукцию гастрина, соляной кислоты (базальную и стимулированную секрецию), секретина, холецистокинина, серотонина, пищеварительных ферментов, бикарбоната, вазоинтестинального пептида, в меньшей степени — желчи. Существенно снижается висцеральный кровоток, в т. ч. давление в воротной вене, и моторика кишечника (за счет подавления высвобождения мотилина).

Соматостатин оказывает очень кратковременное действие (в течение нескольких минут), поэтому его использовали в виде непрерывной внутривенной инфузии (в основном, в практике интенсивной терапии). В настоящее время применяют аналоги соматостатина более продолжительного действия — **октреотид** и **ланреотид**. Учитывая очень продолжительное действие, **ланреотид** не назначают в экстренных ситуациях.

Показания

- Острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивном и геморрагическом гастрите.
- Острый панкреатит, профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.
- Хронический панкреатит с выраженным болевым синдромом, устойчивым к лечению анальгетиками и спазмолитиками.
- Кишечные и панкреатические свищи.
- Синдром укороченного кишечника (для замедления перистальтики при неэффективности других средств), диарея при СПИДе или вследствие проведения химиотерапии.
- Акромегалия (назначают для контроля основных симптомов заболевания).
- Симптоматическое лечение эндокринных опухолей ЖКТ (инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, ВИПомы и другие).
- В качестве диагностического средства применяют для угнетения секреции гормона роста, инсулина и глюкагона.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют в раннем послеродовом периоде, во время беременности и в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Имеется опыт применения **октреотида** у пациентов в возрасте от 1 месяца до 83 лет без проявлений токсичности.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: ощущение дискомфорта в эпигастрии и брюшной полости, анорексия, тошнота, диарея, стеаторея, метеоризм, *редко* — холестаз, симптомы кишечной непроходимости, острый гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности в крови щелочной фосфатазы и трансаминаз.

Из-за свойства снижать сократительную способность желчного пузыря и скорость желчеоттока при длительном применении (не менее 12 месяцев) возможно образование камней в желчном пузыре, развитие острого холецистита, холангита, обструкции желчных путей, холестатического гепатита и панкреатита (во время проведения терапии или после ее отмены).

Со стороны обмена веществ: нарушение толерантности к глюкозе с эпизодами гипо- и гипергликемии, гипотиреоз, *редко* — галакторея, гинекомастия, аменорея, полименорея.

Другие: брадикардия, удлинение интервала QT, приливы крови к лицу.

Взаимодействие с другими препаратами

Аналоги соматостатина снижают потребность в *инсулине*.

■ Октреотид

Октреотид (Octreotid)

Фарм-синтез Р-р для инъекций 0,05 и 0,1 мг/ампула 1 мл

Депо — Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 10, 20 и 30 мг

Сандостатин (Sandostatin)

Novartis Р-р для инъекций: ампулы 0,05 и 0,1 мг

Лар — Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 10, 20 и 30 мг

Синтетический аналог соматостатина со сходными фармакологическими эффектами, но большей продолжительностью действия. Изучается эффективность октреотида при раке печени.

Дозировка и применение

Подкожно, внутривенно ▶

Для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода вводят внутривенно сначала болюсом 0,05–0,1 мг, затем налаживают продолжительную инфузию со скоростью 25–50 мкг/ч (до 1,2 мг/сутки) в течение 3–7 суток, при кровотечении из эрозивно-язвенных поражений желудка и

двенадцатиперстной кишки — 25 мкг/ч в течение до 5 суток.

Для профилактики рецидива кровотечения вводят подкожно по 0,1–0,2 мг 3 раза в день.

При остром панкреатите (в т. ч. деструктивном) вводят подкожно по 0,1–0,3 мг 3 раза в день в течение 3–5 суток в зависимости от тяжести заболевания. При необходимости октреотид вводят внутривенно в дозе до 1,2 мг/сутки.

Для профилактики осложнений после вмешательств на поджелудочной железе (в т. ч. эндоскопических) вводят 0,1 мг подкожно за 1 ч до операции. Продолжают введение препарата после операции по 0,1 мг 3 раза в день в течение до 7 суток.

При хроническом панкреатите с выраженным болевым синдромом назначают подкожно по 0,05–0,1 мг 2–3 раза в день в течение 5–7 суток.

При синдроме укороченной кишки назначают подкожно по 0,025–0,1 мг 3 раза в день.

При кишечных и панкреатических свищах назначают подкожно по 0,1–0,2 мг 3 раза в день в течение 5–7 суток.

При рефрактерной диарее при СПИДе вводят подкожно по 0,1 мг 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 0,25 мг 3 раза в день. При отсутствии эффекта в течение 1 недели препарат отменяют.

При акромегалии начальная доза составляет по 0,05–0,1 мг подкожно 2–3 раза в день. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально на основании определения концентрации гормона роста в крови; обычно поддерживающая доза составляет 0,2–0,3 мг/сутки. При отсутствии эффекта от лечения в течение 3 месяцев препарат отменяют.

При эндокринных опухолях ЖКТ начальная доза составляет по 0,05 мг подкожно 1–2 раза в день. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально, при необходимости ее можно увеличить до 0,1–0,2 мг 3 раза в день. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы.

При выраженной почечной недостаточности поддерживающую дозу следует уменьшить.

Препараты депо применяют для лечения акромегалии и эндокринных опухолей ЖКТ. Начальная доза 20 мг 1 раз в 4 недели. Дальнейшую дозу подбирают индивидуально (смотри инструкцию производителя). Опыт применения депо-форм у детей ограничен.

■ Ланреотид

Соматулин (Somatulin)

Beaufour

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 30 мг

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При акромегалии и эндокринных опухолях ЖКТ назначают по 30 мг 1 раз в 14 дней, при недостаточной эффективности дозу можно повысить до 30 мг 1 раз в 10 дней.

Антагонисты рецепторов гормона роста

■ Пегвизомант

Сомаверт (Somavert)

Pfizer

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 мг

Генетически модифицированный аналог человеческого гормона роста, является высоко селективным антагонистом рецепторов гормона роста.

Показания

Акромегалия у пациентов, плохо поддающихся лечению (в т. ч. при неудаче оперативного лечения и неэффективности аналогов соматостатина).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при наличии заболеваний печени, сахарном диабете.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, повышение активности в крови печеночных ферментов (необходим контроль каждые 4–6 недель в течение 6 месяцев или в случае развития гепатита).

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, слабость, расстройство сна.

Другие: гриппоподобные симптомы, прибавка веса, гипогликемия или гипергликемия, артралгия, миалгия, реакции в месте инъекции; *редко* — тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Начальная доза 80 мг, затем вводят 10 мг 1 раз в день, повышая дозу на 5 мг в зависимости от эффекта. Максимальная суточная доза 30 мг.

Глава 80

Средства для лечения сахарного диабета

Сахарный диабет — эндокринное заболевание, характеризующееся синдромом хронической гипергликемии и развивающееся вследствие абсолютного дефицита инсулина (сахарный диабет 1-го типа) или вследствие нарушения его секреции β -клетками островков Лангерганса и недостаточного его действия в связи с инсулинорезистентностью (сахарный диабет 2-го типа), что приводит к нарушению всех видов обмена, прежде всего углеводного, поражению сосудов (ангиопатиям), нервной системы (нейропатии) других органов и систем.

Основным препаратом для лечения больных **инсулинзависимым сахарным диабетом** (1-го типа) и достижения компенсации заболевания является **инсулин**. Целью инсулинотерапии у больных сахарным диабетом считают нормализацию углеводного и жирового обмена, поддержание нормальной массы тела, обеспечение обычного образа жизни и уменьшение риска развития сосудистых и неврологических осложнений.

При лечении пациентов **инсулиннезависимым сахарным диабетом** (2-го типа) одно из основных мест отводят диетотерапии. Для медикаментозного лечения пациентов сахарным диабетом 2-го типа используют **гипогликемизирующие средства** внутрь (смотри стр. 583). В определенных случаях (тяжелые сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства, беременность, фаза инсулинопотребности диабета 2-го типа) может потребоваться назначение **инсулина**. Кроме того, оценивая степень компенсации инсулиннезависимого сахарного диабета, следует учитывать состояние липидного обмена и необходимость снижения избыточной массы тела.

Диабетическая нефропатия

Препаратами выбора для лечения диабетической нефропатии считают **ингибиторы АПФ** и **антагонисты рецепторов ангиотензина II** (см. стр. 283, 288). Их назначают даже при отсутствии повышенного АД; в этом случае требуется контроль за артериальным давлением для предотвращения ухудшения функции почек.

Ингибиторы АПФ потенцируют гипогликемический эффект инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов. Этот эффект больше выражен в течение 1-й недели лечения и у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Диабетическая нейропатия

Основным препаратом для лечения диабетической нейропатии является **α -липоевая кислота** (см. стр.

624). При наличии болевого синдрома умеренной и средней степени применяют **парацетамол** и некоторые **НПВС** (например, **ибупрофен**; см. о лечении хронического болевого синдрома стр 1–2). Лучше поддается лечению болевой синдром при сахарном диабете 1-го типа (инсулинзависимом). При выраженном болевом синдроме назначают **трициклические антидепрессанты**, а также некоторые противосудорожные средства: **прегабалин**, **габепентин** (см. стр. 103–104; побочные действия ограничивают применение **карбамазепина** и **фенитоина**). Новый препарат для лечения диабетической нейропатической боли — **дулоксетин** (стр. 69). При недостаточном эффекте применяют **трамадол**.

При диабетическом гастростазе назначают **метоклопрамид** и **домперидон** (см. стр. 106–108). Может быть эффективен **эритромицин**.

При нейропатической постуральной гипотензии возможно применение минералокортикоида **флудркортизона** 0,1–0,4 мг/сутки (см. стр. 564), который усиливает задержку жидкости в организме, но его побочным действием является появление периферических отеков. Используют также **мидодрин** (см. стр. 232).

Широкое применение при всех формах диабетической нейропатии находят метаболические средства (см. стр. 623).

Инсулин

Инсулин — полипептидный гормон с молекулярной массой около 6000 дальтон, образующийся в β -клетках поджелудочной железы. Поджелудочная железа взрослого человека выделяет в сутки 30–50 ЕД инсулина. Являясь анаболическим гормоном, инсулин усиливает синтез углеводов, белков, нуклеиновых кислот и жира. Его биологический эффект обусловлен способностью связываться со специфическими инсулиновыми рецепторами цитоплазматической мембраны клетки. Он снижает гликемию за счет усиления транспорта глюкозы в мышечные и жировые клетки, ускоряет обмен глюкозы в цикле Кребса и тем самым обеспечивает организм энергией. Он также способствует образованию гликогена в печени и мышцах, тормозит гликогенолиз, подавляет липолиз и кетогенез, активизирует синтез жира, повышает транспорт аминокислот в клетку и синтез белка, оказывает стимулирующее действие на рост и регенерацию тканей, и кроме того, повышает ток в клетку ионов натрия, калия, магния, фосфора.

По получению и степени очистки все препараты инсулина делят на 2 большие группы: человеческие инсулины и животные (свиные и говяжьи) инсулины.

Человеческий инсулин синтезируют по рекомбинантной технологии, и он идентичен по структуре обычному человеческому инсулину. Некоторые

препараты человеческого инсулина получают путем ферментации свиного инсулина. В последнее время в клиническую практику введены рекомбинантные модифицированные человеческие инсулины — аналоги человеческого: **лизпроинсулин** (Хумалог, *Lilly*), **инсулин аспарт** (Новорапид, *Novo Nordisk*) и **инсулин глулизин** (Апидра, *Aventis*), которые благодаря изменению порядка некоторых аминокислот обладают более скорым началом и меньшей длительностью действия. Новые модифицированные базальные **инсулин гларгин** (Лантус, *Aventis*) и **инсулин детемир** (Левемир, *Novo Nordisk*) обладают менее вариабельным сахароснижающим эффектом и реже вызывают гипогликемию, чем другие базальные инсулины (особенно лантус).

По степени очистки **животные инсулины** делят на монокомпонентные (высокоочищенные) и монопиковые (очищенные). Свиной инсулин отличается от человеческого одной аминокислотой, говяжий — тремя аминокислотами. В последнее время животные инсулины вытесняются из клинической практики.

Буквенная номенклатура препаратов инсулина представлена в таблице 80–1.

Таблица 80–1. Буквенная номенклатура препаратов инсулина

| | |
|----------------|--|
| H, HM и Ч | — человеческий |
| MC и МК | — монокомпонентный (животный) |
| MP и МП | — монопиковый (животный) |
| SMC и СМК | — свиной монокомпонентный инсулин |
| SMP и СМП | — свиной монопиковый инсулин |
| Regular, R и P | — нейтральный инсулин короткого действия |
| NPH и N | — изофан инсулин (кристаллический инсулин протамин цинк-суспензия, или нейтральный протамин Хагедорна) |
| Lente, L и Л | — инсулин цинк-суспензия (стабильная смесь 30 % аморфного и 70 % кристаллического) |
| Semilente | — инсулин цинк-суспензия аморфный (короткого действия, не предназначен для внутривенного введения) |
| Ultralente | — инсулин цинк-суспензия кристаллический (длительного действия) |

Препараты инсулина для инъекций представлены в таблице 80–2, препарат инсулина для ингаляционного применения — на стр. 583.

Таблица 80–2. Препараты инсулина для инъекций

| Препарат, производитель | Состав | Форма выпуска | Начало действия | Максимум действия | Длительность действия |
|---|--|--|-----------------|-------------------|-----------------------|
| Инсулины короткого действия | | | | | |
| <i>Человеческие инсулины короткого действия</i> | | | | | |
| Актрапид НМ (Actrapid HM) | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 6–8 ч |
| Актрапид НМ Пенфилл (Actrapid HM Penfill) <i>Novo Nordisk</i> | инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 1,5 и 3 мл | | | |
| Апидра (Apidra) <i>Aventis</i> | Рекомбинантный инсулин глулизин, аналогичный человеческому | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл и флакон 10 мл | 15 мин | 1 ч | $T_{1/2} = 1,5$ ч |
| Биосулин Р (Biosulin R) <i>Marvel</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл и флакон 10 мл | - | - | - |
| Генсулин Р (Gensulin R) <i>Bioton</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл и флакон 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 8 ч |
| Инсулин-Ферейн ЧР (Ферейн) | Полусинтетический человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картриджи 1,5 и 3 мл и флаконы 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 8 ч |
| Инсуман рапид ГТ (Insuman rapid GT) <i>Aventis</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флаконы 5 мл | 30 мин | 1–2 ч | 5–8 ч |
| Инсуран Р (Insuran R) <i>Институт биоорганической химии</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 8 ч |
| Моноинсулин ЧР (Monoinsulin HR) <i>Белмедпрепараты</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 8 ч |



| Препарат, производитель | Состав | Форма выпуска | Начало действия | Максимум действия | Длитель- ность действия |
|--|--|---|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| НовоРапид Пенфилл (NovoRapid Penfill) | Рекомбинантный инсулин аспарт, аналогичный | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл | 10–20 мин | 1–3 ч | 3–5 ч |
| НовоРапид ФлексПен (NovoRapid FlexPen) Novo Nordisk | человеческому | Р-р для инъекций 100 ЕД/ мл: шприц-ручка 3 мл | | | |
| Ринсулин Р (Rinsulin R) Национальные биотехнологии | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 8 ч |
| Хумалог (Humalog) Lilly | Рекомбинантный ЛизПроИнсулин, аналогичный человеческому | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 1,5 и 3 мл и флаконы 10 мл | 15 мин | 0,5–2 ч | 3–4 ч |
| Хумулин Регуляр | Рекомбинантный человеческий инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 1,5 и 3 мл и флаконы 10 мл | 30 мин | 1–3 ч | 4–12 ч |
| Животные инсулины короткого действия | | | | | |
| Моносуинсулин МК (Monosuinsulin MC) Многие производители | Монокомпонентный нейтральный свиной инсулин | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | 15–20 мин | 2 ч | 6–7 ч |
| Инсулины среднего и длительного действия (базальные) | | | | | |
| Человеческие инсулины средней продолжительности действия | | | | | |
| Биосулин Н (Biosulin N) Marvel | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | - | - | - |
| Генсулин Н (Gensulin N) Biotop | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | - | - | - |
| Инсулин-Ферейн ЧСП Ферейн | Полусинтетический человеческий изофан инсулин | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 1,5 и 3 мл и флакон 10 мл | - | - | - |
| Инсуман базал ГТ (Insuman basal GT) Aventis | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 5 мл | 1 ч | 3–4 ч | 11–20 ч |
| Инсуран НПХ (Insuran NPH) Институт биоорганической химии | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | - | - | - |
| Лантус (Lantus) Aventis | Рекомбинантный человеческий инсулин гларгин | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл и картридж для шприц-ручек 3 мл | 1,5–2 ч | - | 24 ч |
| Левемир Penfill (Levemir Penfill) Левемир FlexPen (Levemir FlexPen) Novo Nordisk | Инсулин детемир — ацетилированный аналог человеческого инсулина | Р-р для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и шприц-ручка 3 мл | 2–4 ч | 3–14 ч | 24 ч |
| Протамин-инсулин ЧС (Protamin-insulinum HS) Белмедпрепараты | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл | 1,5 ч | 4–12 ч | 24 ч |
| Протафан НМ (Protaphane НМ) Протафан НМ Пенфилл (Protaphane НМ Penfill) Novo Nordisk | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 10 мл Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл | 1,5 ч | 4–12 ч | 24 ч |
| Ринсулин НПХ (Rinsulin NPH) Национальные биотехнологии | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | 1,5 ч | 4–12 ч | 24 ч |
| Хумулин НПХ (Humulin NPH) Lilly | Изофан инсулин человеческий (рекомбинантный) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: флакон 4 и 10 мл | 2–4 ч | 4–12 ч | 12–18 ч |



| Препарат, производитель | Состав | Форма выпуска | Начало действия | Максимум действия | Длитель- ность действия |
|---|--|---|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| Животные инсулины среднего и длительного действия | | | | | |
| Инсулин семилонг СМК (<i>Insulin semilongum SMC</i>) <i>Белмедпрепараты</i> | Цинк-суспензия аморфного свиного монокомпонентного инсулина | Суспензия для инъекций ЕД/мл: флакон 10 мл | 100 | 1–2 ч | 3–8 ч 10–16 ч |
| Инсулин лонг СМК (<i>Insulin longum SMC</i>) <i>Белмедпрепараты</i> | Свиной монокомпонентный инсулин аморфный 30 % и инсулин кристаллический 70 % | Суспензия для инъекций ЕД/мл: флакон 10 мл | 100 | 1–3 ч | 6–12 ч 24 ч |
| Инсулин ультралонг СМК (<i>Insulin ultralongum SMC</i>) <i>Белмедпрепараты</i> | Цинк-суспензия кристаллического свиного монокомпонентного инсулина | Суспензия для инъекций ЕД/мл: флакон 10 мл | 100 | 6–8 ч | 16–20 ч 30–36 ч |
| Протамин-инсулин СМК (<i>Protamin-insulinum SMC</i>) <i>Белмедпрепараты</i> | Свиной монокомпонентный изофан инсулин | Суспензия для инъекций ЕД/мл: флакон 10 мл | 100 | 1–2 ч | 6–12 ч 24 ч |
| Комбинированные (двухфазные) препараты человеческого инсулина | | | | | |
| Биосулин 30/70 (<i>Biosulin 30/70</i>) <i>Marvel</i> | Рекомбинантный человеческий растворимый инсулин (30 %) и изофан инсулин (70 %) | Суспензия для инъекций 100 ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | - | - | - |
| Генсулин М 30 (<i>Gensulin M 30</i>) <i>Bioton</i> | Рекомбинантный человеческий растворимый инсулин (30 %) и изофан инсулин (70 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 10 мл | 100 | - | - |
| Инсуман Комб 25 ГТ (<i>Insuman Comb 25 GT</i>) <i>Aventis</i> | Рекомбинантный человеческий растворимый инсулин (25 %) и изофан инсулин (75 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: картридж 3 мл и флакон 5 мл | 100 | 30 мин | 1–1,5 ч 24 ч |
| Микстард 30 НМ Пенфилл (<i>Mixtard 30 NM Penfill</i>) <i>Novo Nordisk</i> | Рекомбинантный человеческий растворимый инсулин (30 %) и изофан инсулин (70 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 1,5 и 3 мл | 100 | 30 мин | 2–8 ч 24 ч |
| НовоМикс 30 (<i>NovoMix 30</i>) | Рекомбинантный человеческий инсулин аспарт (30 %) и инсулин протамин аспарт (70 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл | 100 | - | - |
| НовоМикс 30 ФлексПен (<i>Novo Mix 30 FlexPen</i>) <i>Novo Nordisk</i> | Рекомбинантный человеческий инсулин аспарт (30 %) и инсулин протамин аспарт (70 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: шприц-ручка 3 мл | 100 | - | - |
| Хумалог Микс 25 (<i>Humalog Mix 25</i>) <i>Lilly</i> | Рекомбинантный человеческий лизпроинсулин (25 %) и протамин лизпроинсулин (75 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: картридж для шприц-ручки 3 мл | 100 | 15 мин | - |
| Хумулин М3 (Humulin M3) <i>Lilly</i> | Рекомбинантный человеческий растворимый инсулин (30 %) и изофан инсулин (70 %) | Суспензия для инъекций ЕД/мл: флакон 4 и 10 мл | 100 | 30 мин | 1–8,5 ч 14–15 ч |

Внимание! Препараты инсулина различных фирм-производителей отличаются друг от друга методикой получения и степенью очистки. При смене препарата и назначении нового препарата следует соблюдать осторожность.

Показания

- Сахарный диабет 1-го типа.
- Сахарный диабет 2-го типа (см. таблицу 80–3).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипогликемия.

Нарушение функции печени и почек может потребовать коррекции дозы инсулина.

Применение во время беременности и в период лактации

Инсулин является препаратом выбора для лечения сахарного диабета у беременных. Обычно потребность в инсулине снижается в I триместре беременности и повышается во II–III триместрах. Стараясь применять препараты человеческого инсулина.

Инсулин не проникает через плаценту.

В период лактации инсулин не влияет на ребенка, т. к. разрушается в ЖКТ. Однако известно, что чрезмерные дозы инсулина подавляют лактацию.

Побочные действия

- Атрофия в месте инъекций (постинъекционная липодистрофия).

Таблица 80–3. Показания к инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

- Кетоацидоз, прекома, гиперкетонемическая, гиперлактацидемическая и гиперосмолярная комы.
- Декомпенсация сахарного диабета, обусловленная стрессом, инфекцией, травмой, хирургическим вмешательством или обострением соматических заболеваний.
- Диабетическая нефропатия с нарушением азотывделительной функции почек (нефросклеротическая стадия диабетического гломерулосклероза).
- Диабетическая гепатопатия с жировой инфильтрацией и нарушением функции печени (гепатит, цирроз).
- Беременность и роды.
- Тяжелые дистрофические поражения кожи (трофические язвы, некробиоз, фурункулез).
- Истощение больного, гипотрофия.
- Отсутствие эффекта от диетотерапии и пероральных сахароснижающих средств, а также наличие противопоказаний к их использованию.
- Тяжелые хирургические вмешательства и травмы.
- Острые хирургические заболевания.
- Длительно существующие хронические воспалительные процессы любой локализации (туберкулез, пиелонефрит и т. д.)

- Инсулиновые отеки (вследствие задержки жидкости в организме).
- Аллергические реакции (в этом случае необходимо заменить тип инсулина, чаще на человеческий).
- Постгипогликемическая гипергликемия (синдром Сомоджи).
- Нарушение зрения (из-за деформации хрусталика).
- Инсулинорезистентность (при этом суточная доза инсулина возрастает до 150–200 ЕД/сутки).

Передозировка

Передозировка инсулина вызывает гипогликемию, которая проявляется чувством голода, слабостью, потливостью, тремором, головной болью, сердцебиением, судорогами, потерей сознания, при неоказании помощи возможен смертельный исход.

Передозировка чаще встречается при переходе с одного типа препарата инсулина на другой (например, с говяжьего на свиной и человеческий).

Лечение гипогликемии см. стр. 593.

Контроль

Определение глюкозы в моче и периодически — в сыворотке крови, уровень гликозилированного гемоглобина.

Взаимодействие с другими препаратами

См. таблицу 80–4.

Таблица 80–4. Взаимодействие инсулина с другими препаратами

| Препараты, снижающие эффективность инсулина | Препараты, повышающие эффективность инсулина |
|---|--|
| Адреналин | Алкоголь (рекомендуют одновременно принимать пищу и тщательно контролировать уровень гликемии) |
| Глюкокортикоиды | Анаболические гормоны |
| Гормоны щитовидной железы | β-Блокаторы (описано для пропранолола, тимолола и пиндолола; рекомендуют использовать кардиоселективные β-блокаторы) |
| Диазоксид | Ингибиторы АПФ |
| Дилтиазем | Ингибиторы MAO (описано для препаратов первого поколения: транилципромина, фенелзина) |
| Диуретики (тиазидные, этакриновая кислота) | Клофибрат |
| Эстрогены, оральные контрацептивы | Мебендазол |
| | Октреотид |
| | Салицилаты (требуется контроль гликемии) |
| | Тестостерон |
| | Тетрациклины |
| | Фенфлурамин (препарат ранее использовали для лечения ожирения) |

Дозировка и применение

Инсулин разрушается в ЖКТ, поэтому его назначают только парентерально (препарат инсулина для ингаляционного применения смотри стр. 583). Для длительного применения инсулин вводят подкожно, в редких случаях — внутримышечно. Для оказания экстренной помощи (при выраженной гипергликемии или кетоацидозе) инсулины короткого действия (нейтральный человеческий или свиной инсулины) вводят внутривенно.

При инсулинзависимом сахарном диабете (1-го типа) препараты среднего и длительного действия применяют в сочетании с инсулином короткого действия (базис-болюсная терапия).

При инсулиннезависимом сахарном диабете (2-го типа) препараты среднего и длительного действия можно применять как для монотерапии, так и в сочетании с быстродействующими инсулинами.

Основным принципом инсулинотерапии при инсулинзависимом сахарном диабете является моделирование у больного наиболее близкого к физиологическому состоянию уровня гликемии и инсулинемии. Для этого необходимо установить оптимальный режим инсулинотерапии, рассчитать адекватную среднесуточную дозу инсулина (см. таблицу 80–5) и подобрать рациональную комбинацию инсулиновых препаратов различной продолжительности действия. У здорового человека физиологически имеет место *базальная* инсулинемия и гиперинсулинемия в ответ на прием пищи (*постпрандиальная*, или *стимулированная*). Режим инсулинотерапии должен имитировать как базальную, так и стимулированную инсулинемию; он предполагает использование инсулинов короткого и пролонгированного действия: инсулины короткого действия

вводят перед приемом пищи для имитации стимулированной инсулинемии, препараты пролонгированного действия — базальной инсулинемии (базис-болюсная терапия). При этом доза инсулина короткого действия составляет обычно $\frac{2}{3}$ суточной дозы (распределяют перед завтраком, обедом и ужином в соотношении 3 : 2 : 1), а препарат длительного действия вводят утром перед завтраком в дозе $\frac{1}{3}$ от суточной потребности.

Согласно двухразовой методике введения инсулина утром и вечером вводят инсулин короткого действия и инсулин средней продолжительности действия, при этом $\frac{2}{3}$ суточной потребности инсулина вводят утром и $\frac{1}{3}$ — вечером. При каждом введении $\frac{1}{3}$ дозы инсулина составляет препарат короткого действия и $\frac{2}{3}$ — продленного действия.

Есть сведения, что двухразовая схема чаще приводит к развитию гипогликемии в дневное и ночное время, а также обуславливает более высокую гипергликемию утром натощак. Трехразовая схема предусматривает введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи (перед завтраком, обедом и ужином), а препараты более длительного действия вводят утром и перед сном. Трехразовая схема имеет еще то преимущество, что позволяет варьировать время приема пищи.

Для оказания экстренной помощи при гипергликемии и кетоацидозе внутривенно вводят нейтральный инсулин (человеческий или свиной). При **гиперкетонемической коме** вводят нейтральный инсулин струйно внутривенно в дозе 0,2 ЕД/кг, затем налаживают его постоянную внутривенную инфузию со скоростью 0,1 ЕД/кг/ч (обычно 6–8 ЕД/ч). Скорость внутривенной инфузии меняют в зависимости от эффекта под контролем гликемии. Скорость снижения гликемии не должна превышать 5,5 ммоль/л в час, оптимальной скоростью считают 2,5–3,5 ммоль/л/ч. Быстрое снижение гликемии чревато поражением нервной системы, а в тяжелых случаях — развитием отека мозга. По достижении гликемии 11–14 ммоль/л скорость инфузии инсулина снижают до 2–4 ЕД/ч и налаживают медленную инфузию 5 % раствора глюкозы, поддерживая гликемию на уровне 8–10 ммоль/л (по самочувствию). Инфузию инсулина продолжают до ликвидации кетонурии. В дальнейшем переходят на подкожное введение инсулина.

Гипергликемия и кетоацидоз требуют, кроме проведения инсулинотерапии, регидратации солевыми полиионными растворами, коррекции кислотно-щелочного состояния и гипокалиемии.

При гипергликемической коме без кетоацидоза (**гиперосмолярной коме**) из-за повышенной чувствительности организма к инсулину используют меньшие дозы. Целесообразно проводить антикоагулянтную терапию.

Таблица 80–5. Примерная среднесуточная потребность в инсулине

| Особенности диабета 1-го типа | Среднесуточная доза инсулина, ЕД/кг |
|---|-------------------------------------|
| Впервые выявленный ИЗСД | 0,5–0,6 |
| Пропубертат | 0,6–1,0 |
| Пубертат | 1,0–2,0 |
| После компенсации метаболических нарушений впервые выявленного ИЗСД | 0,4 |
| «Медовый месяц» | < 0,5 |
| При неудовлетворительной компенсации | до 0,7 |
| Второй год и более длительные сроки заболевания | 0,7–0,8 |
| Кетоацидоз, сочетание с инфекционно-воспалительными заболеваниями | 1,0–1,5 |

Лактацидоз редко сопровождается высокой гипергликемией и не требует назначения больших доз инсулина (обычно вводят по 4–6 ЕД 6–8 раз в сутки). Основной упор при лечении лактацидоза делают на нормализацию обмена веществ и купирование гипоксии.

Инсулин для ингаляций

Эксубера (Exubera)

Pfizer

Порошок для ингаляций: капсулы 1 мг (содержит 0,4 мг инсулина, или 3 ЕД) и 3 мг (1 мг инсулина, или 8 ЕД)

Новая ингаляционная форма человеческого рекомбинантного инсулина. Обладает более быстрым началом действия, чем препараты обычного человеческого инсулина короткого действия при подкожном введении (почти аналогичным по скорости начала действия препаратам модифицированного инсулина короткого действия). Длительность действия варьирует, но больше, чем у модифицированных инсулинов.

При сахарном диабете 1-го типа назначают дополнительно к базальным инсулинам, при сахарном диабете 2-го типа назначают в виде монотерапии или в комбинации с пероральными противодиабетическими средствами или базальными инсулинами (при недостаточной компенсации заболевания).

Допустимо применение во время респираторных инфекций (бронхите, рините, инфекциях верхних дыхательных путей). Не назначают при нестабильном течении заболеваний легких из-за вариабельности всасывания препарата. Безопасность применения при бронхиальной астме и ХОБЛ не установлена. При пользовании ингаляционными бронходилататорами их применяют до ингаляции эксуберы.

Противопоказан курящим пациентам, а также тем, кто бросил курить менее 6 месяцев назад.

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

Применяют не более чем за 10 минут до еды при помощи специального ингалятора.

Начальная дозировка представлена в таблице 80–6. Дальнейшую дозу подбирают индивидуально.

Таблица 80–6. Начальная дозировка ингаляционного препарата инсулина

| Масса тела, кг | Начальная доза перед едой, мг | Эквивалентная доза инсулина, ЕД |
|----------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 30–39 | 1 | 3 |
| 40–59 | 2 | 6 |
| 60–79 | 3 | 8 |
| 80–99 | 4 | 11 |
| 100–119 | 5 | 14 |
| 120–139 | 6 | 16 |

Гипогликемизирующие средства для лечения сахарного диабета 2-го типа

Классификацию гипогликемизирующих средств для лечения сахарного диабета 2-го типа смотри таблицу 80–7 на стр. 584. Обычно лечение диабета 2-го типа начинают с диеты, подбора режима физической активности и одновременного применения **бигуанидов** (особенно у лиц с ожирением). При отсутствии нормализации показателей углеводного обмена через 3 месяца добавляют **производные сульфонилмочевины** или **тиазолидиндионы**. Еще через 3 месяца при отсутствии эффекта решают вопрос о назначении трех средств (бигуаниды + производные сульфонилмочевины + тиазолидиндионы) или комбинации пероральных гипогликемизирующих средств с препаратами инсулина. В некоторых случаях в качестве препарата первого ряда назначают **акарбозу** или **репаглинид** (описана возможность применения в качестве начального лечения **троглитазона**). Пациентам, у которых сахарный диабет плохо поддается коррекции приемом производных сульфонилмочевины и бигуанидов, назначают другие противодиабетические препараты.

По общему мнению, добиться адекватной коррекции сахарного диабета 2-го типа достаточно сложно: через 10–15 лет у пациентов развивается недостаточная секреция инсулина, несмотря на проводимую лекарственную терапию, и нарастают инсулинорезистентность (глюкозотоксичность) и липотоксичность. При недостаточной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов назначают инсулин. Цель инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа — подавление глюконеогенеза в печени и улучшение утилизации глюкозы после еды. Возможно комбинированное применение инсулина и пероральных сахароснижающих средств; в этом случае лучше вводить **изофан инсулин** в дозе 10–12 ЕД 1 раз в сутки на ночь. Тяжелая гипогликемия при использовании инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа встречается редко из-за наличия инсулинорезистентности.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины близки по строению к сульфаниламидам, но не обладают антимикробной активностью. Они связываются со специфическими рецепторами на поверхности β-клеток, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризации мембраны β-клеток, открытию кальций-зависимых каналов и поступлению ионов кальция внутрь клетки. Увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме β-клеток и содержания в них цАМФ приводит к стимуляции секреции эндогенного инсулина. Кроме того, производные сульфонилмочевины оказывают положительное тро-

фическое влияние на β -клетки поджелудочной железы, потенцируют действие эндогенного инсулина в печени, увеличивая утилизацию в ней глюкозы и синтез гликогена, ингибируют секрецию глюкагона, повышают чувствительность тканей к инсулину и нормализуют пострецепторный инсулиновый механизм внутриклеточного метаболизма глюкозы. Имеются также данные о способности производных сульфонилмочевины увеличивать количество инсулиновых рецепторов в тканях.

В настоящее время применяют производные сульфонилмочевины II поколения (**глибенкламид**, **гликвидон**, **гликлазид**, **глимепирид** и **глипизид**); производные сульфонилмочевины I поколения

(**хлорпропамид** и **толбутамид**) часто вызывали гипогликемию и другие побочные действия, особенно у пожилых, поэтому в настоящее время их практически не применяют.

Фармакокинетика производных сульфонилмочевины представлены в таблице 80–8.

Прием препаратов сульфонилмочевины в течение 5–7 лет вызывает у 30–45 % больных снижение к ним чувствительности, так называемую вторичную резистентность. Иногда эти явления проходят через 1–2 месяца инсулинотерапии.

Показания

Инсулиннезависимый сахарный диабет (2-го типа).

Таблица 80–7. Классификация гипогликемизирующих средств для лечения сахарного диабета 2-го типа

| I. Средства, усиливающие секрецию инсулина β-клетками | | |
|---|--|--|
| 1. Производные сульфонилмочевины | Глибенкламид Гликвидон Гликлазид Глимепирид Глипизид | Усиливают секрецию эндогенного инсулина, повышают чувствительность тканей к инсулину |
| 2. Несульфонилмочевинные секретогоги (регуляторы прандиальной гликемии, меглитиниды, глиниды) | Репаглинид Натеглинид | Усиливают секрецию эндогенного инсулина |
| II. Средства, уменьшающие инсулинорезистентность | | |
| 1. Бигуаниды | Метформин | Усиливают утилизацию глюкозы в мышцах, снижают глюконеогенез (продукцию глюкозы печенью), а также способствуют уменьшению массы тела |
| 2. Тиазолидиндионы (глитазоны) | Розиглитазон Пиоглитазон | Снижают периферическую резистентность к инсулину (улучшают захват и утилизацию глюкозы периферическими тканями), замедляют истощение функции β -клеток |
| III. Средства, влияющие на систему инкретинов | | |
| 1. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 | Ситаглиптин Вилдаглиптин | Повышают концентрацию инкретинов, которые способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и уменьшению секреции глюкагона |
| 2. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 | Эксенатид | Повышают секрецию инсулина и снижают — глюкагона |
| IV. Средства, подавляющие секрецию глюкагона | | |
| Аналоги амилина | Прамлинтид | Замедляют скорость опорожнения желудка, угнетают секрецию глюкагона, снижают аппетит |
| V. Средства, подавляющие всасывание углеводов в кишечнике | | |
| 1. Пищевые растительные волокна | | |
| 2. Ингибиторы альфа-глюкозидазы | Акарбоза | Снижают всасывание в ЖКТ сложных углеводов, что ведет к более медленному нарастанию постпрандиальной гликемии; способствуют также снижению массы тела |
| VI. Антагонисты каннабиноидных рецепторов | | |
| | Римонабант * | Снижают аппетит, уменьшают инсулинорезистентность, способствуют утилизации глюкозы мышцами, уменьшают липогенез и ожирение |
| VII. Комбинированные пероральные препараты | | |
| | Смотри стр. 592 | |
| VIII. Препараты инсулина | | |
| | Смотри стр. 578–580 | |

* В 2008 году применение римонабанта (**Зимулти**, *Aventis*) в странах Евросоюза приостановлено из-за неблагоприятного профиля побочных действий.

Таблица 80–8. Фармакокинетика производных сульфонилмочевины

| | Начало действия | Максимум действия | Продолжительность действия | Метаболизм/выведение |
|---|-------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Производные сульфонилмочевины I поколения | | | | |
| Хлорпропамид | 60 мин | 8–10 ч | до 60 ч | Выводится с мочой в неизмененном виде |
| Производные сульфонилмочевины II поколения | | | | |
| Глибенкламид | 2 ч | 7–8 ч | 24 ч | Печень/с мочой и калом |
| Гликвидон | 60–90 мин | 2–3 ч | 8 ч | Печень/с калом |
| Гликлазид | - | - | 24 ч | Печень/65 % с мочой и 12 % с калом |
| Глимепирид | - | 2–3 ч | 24 ч | Печень/60 % с мочой и 40 % с калом |
| Глипизид | 60–90 мин (ретард — 2–3 ч) | 1,5–2 ч | 10–16 ч | Печень |

Противопоказания

Гиперчувствительность, нестабильный диабет или сахарный диабет 1-го типа, ювенильный диабет, диабетические прекома или кома, кетоацидоз, инфекция, хирургические вмешательства, ожоговая болезнь, нарушение функции печени и почек, а также щитовидной железы и надпочечников.

Не применяют во время беременности и в период лактации (необходим переход на инсулин).

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Внимание! Длительный прием сахароснижающих препаратов внутрь (более 5 лет) сопряжен с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Дело в том, что калиевые АТФ-зависимые каналы имеются не только в β -клетках поджелудочной железы, но в других тканях, где играют важную физиологическую роль. В частности, в кардиомиоцитах они обеспечивают адаптацию к гипоксии и лучшую ее переносимость (поддерживают функционирование механизма ишемического прекодиционирования) и антиаритмический эффект, в коронарных артериях эти каналы отвечают за их расширение. Таким образом, закрытие калиевых каналов может нарушать ишемическое прекодиционирование, адаптацию миокарда к ишемии, коронарную вазодилатацию и способствовать развитию аритмий. В связи с этим у больных сахарным диабетом с сопутствующей ИБС и/или артериальной гипертензией целесообразно применять селективные блокаторы калиевых АТФ-зависимых каналов β -клеток **гликлазид** и **глимепирид**. Аффинность этих средств к калиевым АТФ-зависимым каналам сердца и сосудов значительно ниже, чем к соответствующим каналам β -клеток.

Гипогликемия, головная боль, диспептические расстройства, холестатическая желтуха, *редко* — нарушение кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая и апластическая анемия), гипотиреоз, аллергические реакции.

Передозировка

Передозировка производных сульфонилмочевины вызывает гипогликемию и проявляется чувством голода, слабостью, потливостью, тремором, головной болью, сердцебиением, судорогами, потерей сознания, упадком сердечной деятельности.

При передозировке **глибенкламида** гипогликемия может быть особенно выраженной и длительной, что обусловлено его фармакокинетикой: за 1-е сутки выводится только 59 % препарата, за 5 суток — 95 %; кроме того, при метаболизме в печени образуются 5 метаболитов, из которых 2 проявляют фармакологическую активность.

Лечение гипогликемии см. стр. 593.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные средства, усиливающие или ослабляющие действие производных сульфонилмочевины, представлены в таблице 80–9 на стр. 586.

■ Глибенкламид (глибурид)

Апо-глибурид (Apo-gliburide)

Apotex Таблетки 2,5 и 5 мг

Бетаназ (Betanase)

Cadila Таблетки 5 мг

Гилемал (Gilemal)

Sanofi-Chinoï Таблетки 5 мг

Глибамид (Glibamide)

CTS Таблетки 5 мг

Глибенкламид (Glibenclamid)

Многие Таблетки 5 мг

производители

Глюкокар (Glucocare)

Pharmacare Таблетки 5 мг

Даонил (Daonil)*

Aventis Таблетки 5 мг

Манинил 5 (Maninil 5)

Berlin Chemie/Menarini Таблетки 5 мг

Маниглед (Maniglide)

Ферейн Таблетки 5 мг

* Торговой маркой *Aventis* является также **Эугликон (Euglucon)**.

Таблица 80–9. Лекарственные средства, усиливающие или ослабляющие действие производных сульфонилмочевины

| Лекарственные средства, усиливающие действие производных сульфонилмочевины | Лекарственные средства, ослабляющие действие производных сульфонилмочевины |
|--|---|
| Алкоголь (этанол может удлинить (но не усилить) действие глипизид а; хлорпропамид и глибенкламид могут вызвать дисульфирамоподобную реакцию непереносимости алкоголя) | Диазоксид Никотиновая кислота Рифампицин (описано для глибенкламида и препаратов I поколения) |
| Анаболические гормоны | Тиазидные диуретики (ослабление действия может проявиться спустя несколько дней и недель после одновременного приема; возможно развитие кетоацидотической комы; отмечен также повышенный риск развития гипонатриемии) |
| Антикоагулянты непрямые (описано для препаратов I поколения) | Фенотиазины |
| Гемфиброзил (описано для глибенкламида) | Холестирамин может снизить всасывание глипизид (глипизид принимают за 1–2 ч до приема холестирамина) |
| Ингибиторы АПФ | Средства, ощелачивающие мочу |
| Ингибиторы МАО (описано для препаратов I поколения) | |
| Кетоконазол и флуконазол (описано для толбутамида) | |
| Клофибрат (описано для глибенкламида , хлорпропамид а и толбутамида) | |
| Омепразол (описано для толбутамида) | |
| Оральные контрацептивы (описано для препаратов I поколения) | |
| Ранитидин и циметидин могут усилить действие глипизид а, глибенкламида и толбутамида | |
| Салицилаты (рекомендуют использовать другие НПВС) | |
| Сульфаниламиды (описано для глипизид а и препаратов I поколения; не отмечено для глибенкламида) | |
| Трициклические антидепрессанты | |
| Фенилбутазон (рекомендуют использовать другие НПВС) | |
| Хлорамфеникол (левомецетин; описано для препаратов I поколения) | |
| Циклоспорин (одновременно возможно повышение концентрации циклоспориана) | |
| Ципрофлоксацин (отмечено для глибенкламида) | |
| Средства, подкисляющие мочу | |

Комбинированные препараты с метформинном смотри стр. 592.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 5 мг утром 1 раз в день (у пожилых и ослабленных пациентов — 2,5 мг/сутки). Принимают препарат за 30 мин до еды. При необходимости дозу повышают на 2,5–5 мг/неделю до 15 мг/сутки (при приеме дозы более 10 мг/сутки делят ее на 2 приема).

Микроионизированные формы ▶

Манинил (Maninil)

Berlin Chemie/Menarini

Таблетки 1,75 и 3,5 мг

Микроионизированные формы обеспечивают быстрое всасывание, соответствующее постпрандиальной гипергликемии, поэтому их принимают за 5–10 мин до еды.

Средняя суточная доза составляет 2 таблетки по 1,75 мг 1 раз в день, максимальная доза — 14 мг (дозу более 2 таблеток по 3,5 мг делят на 2 приема).

■ Гликвидон

Глюренорм (Glurenorm)

Boehringer

Таблетки 30 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 15 мг утром 1 раз в день, при необходимости дозу повышают постепенно до 120 мг/сутки на 2–3 приема.

■ Гликлазид

Глидиаб (Glidiab)

Акрихин

Таблетки 80 мг

МВ — таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг

Гликлазид (Gliclazide)

Многие

Таблетки 40 и 80 мг

производители

Диабетон (Diabeton)

Servier

Таблетки 80 мг

MR — таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг

Диабэфарм (Diabefarm)

| | |
|-----------------|--|
| <i>Фармакор</i> | Таблетки 80 мг |
| | МВ — таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг |

Диабинакс (Diabinax)

| | |
|---------------|----------------|
| <i>Shreya</i> | Таблетки 80 мг |
|---------------|----------------|

Диабрездид (Diabrezide)

| | |
|--------------|----------------|
| <i>Pliva</i> | Таблетки 80 мг |
|--------------|----------------|

Диатика (Diatika)

| | |
|---------------|----------------|
| <i>Unique</i> | Таблетки 80 мг |
|---------------|----------------|

Реклид (Reclid)

| | |
|------------------|----------------|
| <i>Dr.Reddys</i> | Таблетки 80 мг |
|------------------|----------------|

Наряду с сахароснижающим эффектом оказывает ангиопротективное действие. Может применяться у пациентов пожилого возраста при заболеваниях почек и печени (указанные особенности относятся, прежде всего, к *диабетону MR*).

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Начальная доза — по 40–80 мг утром 1 раз в день, при необходимости дозу повышают постепенно на 40–80 мг/сутки еженедельно. Средняя суточная доза составляет 160–200 мг/сутки на 1–2 приема, максимальная суточная — 320 мг.

Начальная доза препаратов *MR* — 30 мг/сутки, максимальная суточная доза — 120 мг. Считают, что 30 мг препарата *MR* эквивалентны гликлазиду 80 мг.

■ Глимепирид**Амарил (Amaryl)**

| | |
|----------------|----------------------------|
| <i>Aventis</i> | Таблетки 1, 2, 3, 4 и 6 мг |
|----------------|----------------------------|

Глибетик (Glibetic)

| | |
|------------------|-------------------------|
| <i>Polpharma</i> | Таблетки 1, 2, 3 и 4 мг |
|------------------|-------------------------|

Глиприд (Glyprid)

| | |
|------------|----------------------|
| <i>Sun</i> | Таблетки 1, 2 и 4 мг |
|------------|----------------------|

Меглимид (Meglimid)

| | |
|-------------|----------------------------|
| <i>KRKA</i> | Таблетки 1, 2, 3, 4 и 6 мг |
|-------------|----------------------------|

Комбинированный препарат с **розиглитазоном** смотри стр. 592.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Начальная доза — 1 мг утром 1 раз в день (даже при переводе с больших доз другого сахароснижающего препарата), при необходимости дозу повышают на 1 мг/сутки, через 1–2 недели до 4–6 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 8 мг.

■ Глипизид**Антидиаб (Antidiab)**

| | |
|-------------|---------------|
| <i>KRKA</i> | Таблетки 5 мг |
|-------------|---------------|

Глибенез ретард (Glibenese retard)*

| | |
|---------------|---------------------------|
| <i>Pfizer</i> | Таблетки ретард 5 и 10 мг |
|---------------|---------------------------|

* Торговой маркой *Pfizer* является также **Глюкотрол (Glucotrol)**.

Комбинированный препарат с **метформин** смотри стр. 592.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Начальная доза — 5 мг утром 1 раз в день, при необходимости дозу повышают постепенно на 2,5–5 мг/сутки с интервалом в несколько дней. Максимальная суточная доза 40 мг, дозы более 15 мг/сутки делят на 2 приема.

Таблетку ретард назначают 5 мг утром 1 раз в день, при необходимости дозу повышают постепенно с интервалом в несколько дней. Максимальная суточная доза — 20 мг.

Меглитиниды

Меглитиниды — производные глибенкламида (глибурида), которые не относят к классу производных сульфонилмочевины (**натеглинид** — производное аминокислоты D-фенилаланина, **репаглинид** — бензойной кислоты). Стимулируют высвобождение инсулина путем воздействия на АТФ-зависимые калиевые каналы мембраны β-клеток поджелудочной железы, но при этом воздействуют на иные рецепторы, чем производные сульфонилмочевины. Блокада этих каналов вызывает деполяризацию мембраны β-клеток и открытие кальциевых каналов, что ведет к входу кальция в клетки и секреции инсулина. Однако этот эффект меглитиниды вызывают в концентрации, в 2 раза меньшей, чем производные сульфонилмочевины. Высвобождение инсулина является глюкозозависимым и снижается при низкой концентрации глюкозы в крови.

В отличие от производных сульфонилмочевины, меглитиниды оказывают более селективное действие на β-клетки поджелудочной железы и практически не влияют на ионные каналы в скелетной и сердечной мускулатуре. Оказывают быстрое действие аналогично коротким инсулинам.

Показания

Сахарный диабет 2-го типа — применяют для коррекции постпрандиальной гипергликемии в виде монотерапии или в дополнение к **метформину**.

Противопоказания

Инсулинзависимый сахарный диабет (1-го типа), кетоацидоз, выраженное нарушение функции печени, гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Не рекомендуют назначать пациентам моложе 18 лет и старше 75 лет.

Побочные действия

Гипогликемия, диспептические нарушения (боли в животе, тошнота, рвота), диарея или запор, *редко* —

повышение активности печеночных ферментов, аллергические реакции.

■ Натеглинид

Старликс (Starlix)
Novartis Таблетки 60, 120 и 180 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 60 мг 3 раза в день за 30 мин до еды. При необходимости дозу постепенно повышают до 180 мг 3 раза в день.

■ Репаглинид

Новонорм (Novonorm)
Novo Nordisk Таблетки 0,5, 1 и 2 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 0,5 мг за 30 мин до еды (при переходе с других сахароснижающих препаратов начальная доза может составлять 1 мг). При необходимости дозу повышают с интервалом 1–2 недели. Максимальная разовая доза — 4 мг, суточная — 16 мг.

Возможен короткий курс приема репаглинида у пациентов, которые в целом хорошо поддерживают гликемию диетой и режимом физических нагрузок.

При одновременном приеме **метформина** (добавление репаглинида к метформину или метформина к репаглиниду) начальная доза и режим подбора доз репаглинида те же, как и при монотерапии.

Бигуаниды

Механизм действия бигуанидов обусловлен усилением утилизации скелетной мускулатурой глюкозы путем анаэробного гликолиза, замедлением всасывания глюкозы из кишечника, подавлением глюконеогенеза в печени, а также потенцированием пострецепторного механизма действия инсулина. Кроме того, бигуаниды активируют фибринолиз, снижают содержание в крови холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности, стимулируют липолиз и тормозят липогенез, что способствует снижению массы тела, а также несколько снижают аппетит.

В отличие от производных сульфонилмочевины, бигуаниды не вызывают гипогликемии (кроме отдельных случаев) и не вызывают гиперинсулинемии.

Усиление анаэробного гликолиза способствует накоплению лактата.

Лечение обычно начинают с малых доз; можно сочетать бигуаниды с препаратами сульфонилмочевины (эта комбинация позволяет назначать их в меньшей дозе и предупредить развитие побочных действий и осложнений) и тиазолидиндионами.

В настоящее время **буформин** больше не применяют.

■ Метформин

Багомет (Bagomet)
Quimica Montpellier Таблетки 500 мг
Таблетки ретард 850 мг

Глиформин (Gliforminum)
Акрихин Таблетки 250 и 500 мг

Глюкомет (Glucomet)
Pharmacare Таблетки 500, 850 и 1000 мг

Глюкофаж (Glucophage)
Merck, Nycomed Таблетки 500, 850 и 1000 мг

Дианормет (Dianormet)
Polfa Таблетки 500 и 850 мг

Метфогамма (Metfogamma)
Worwag Таблетки 500, 850 и 1000 мг

Метформин (Metformin)
Многие производители Таблетки 500 и 850 мг

Новоформин (NovoFormin)
Фармацевт Таблетки 500 и 850 мг

Сиофор (Siofor)
Berlin Chemie/Menarini Таблетки 500, 850 и 1000 мг

Формин (Formin)
Pliva Таблетки 850 мг

Комбинированные препараты с метформином смотри стр. 592.

Показания

- Сахарный диабет 2-го типа в сочетании с ожирением и нарушением липидного обмена (в виде монотерапии или в сочетании с **производными сульфонилмочевины** или **тиазолидиндионами**).
- Сахарный диабет (2-го типа) в фазе инсулинопотребности — для уменьшения потребности в инсулине и снижения массы тела (в комбинации с препаратами инсулина).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нестабильный диабет, диабетические прекома или кома, кетоацидоз, дыхательная недостаточность, гипоксия, свежий инфаркт миокарда, инфекция, хирургическое вмешательство, ожоговая болезнь, нарушение функции печени и почек, а также щитовидной железы и надпочечников, алкоголизм.

Не применяют во время беременности и в период лактации (необходим переход на инсулин).

Побочные действия

Диспептические расстройства (дозозависимый эффект), отсутствие аппетита, металлический вкус во рту, рвота, понос, лактацидоз (обычно на фоне гипоксии тканей; проявляется слабостью, недомоганием, рвотой, диареей, учащением дыхания, снижением АД и брадикардией), *редко при длительном приеме* —

мегалобластная анемия (обусловлена уменьшением всасывания в кишечнике витамина В₁₂).

Взаимодействие с другими препаратами

Следует избегать одновременного употребления *алкоголя* из-за повышенного риска развития лактацидоза.

Пациентам, которым проводят рентгенологическое исследование с применением *йодсодержащих контрастных препаратов*, следует воздержаться от приема бигуанидов из-за повышенного риска поражения почек.

Циметидин может повысить концентрацию **метформина** в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — 500 мг утром 1 раз в день во время ужина, при необходимости через 7–14 дней дозу повышают до 500 мг 2 раза в день (во время завтрака и ужина), еще через 7–14 дней назначают 1000 мг во время завтрака и 500 мг во время ужина (дозы разных производителей могут различаться). Максимальная суточная доза — 3 г.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы снижают периферическую резистентность к инсулину путем взаимодействия со специфическими PPAR-γ рецепторами в ядрах клеток жировой ткани, печени, скелетной мускулатуры. Активация этих рецепторов ведет к модуляции генов, ответственных за действие инсулина, что, в свою очередь, ведет к снижению инсулинорезистентности за счет:

- повышения чувствительности инсулиновых рецепторов;
 - снижения в крови уровня триглицеридов и свободных жирных кислот (последние обладают контринсулярным эффектом);
 - увеличения количества транспортеров глюкозы в клетки;
 - подавления продукции глюкозы печенью.
- Тканевые эффекты тиазолидиндионов проявляются следующим образом:
- в скелетных мышцах усиливается захват глюкозы, гликолиз, синтез гликогена, окисление глюкозы;
 - в жировой ткани увеличивается захват глюкозы и свободных жирных кислот, липогенез, окисление глюкозы, уменьшается количество висцерального (абдоминального) жира;
 - в печени усиливается захват глюкозы и синтез гликогена, уменьшается глюконеогенез и гликогенолиз.

Тиазолидиндионы не стимулируют выработку инсулина β-клетками. Действие препаратов наступает постепенно (максимальное снижение глюкозы крови натошак через 8 недель лечения), эффект более выражен у пациентов с повышенной массой тела.

Показания

Сахарный диабет 2-го типа: назначают в виде монотерапии или в комбинации с **метформин** или **производными сульфонилмочевины** (если метформин плохо переносится).

Предупреждение

Троглитазон был отозван с рынка по причине гепатотоксичности. В настоящее время перед началом лечения глитазонами рекомендуют оценить функцию печени, хотя сведения о гепатотоксичности, развившейся при использовании троглитазона, при приеме других глитазонов не отмечены. В то же время производители указывают, что появление желтухи является поводом к прекращению приема препаратов. Кроме того, нарушение функции печени является противопоказанием к назначению глитазонов.

Противопоказания

Сахарный диабет 1-го типа, кетоацидоз, нарушение функции печени, сердечная недостаточность (в т. ч. в анамнезе).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет (безопасность использования у этого контингента пациентов не установлена).

Побочные действия

Внимание! Самыми частыми побочными действиями являются задержка жидкости и прибавка веса, что может усугубить имеющуюся сердечную недостаточность. Комбинация с инсулином усиливает задержку жидкости, поэтому она противопоказана в Великобритании. В то же время в США эта комбинация широко распространена.

Желудочно-кишечные расстройства, анемия (отсроченная), головная боль, расстройство зрения, головокружение, гипогликемия, *редко* — усталость, нарушение липидного профиля.

Пиоглитазон — гематурия, артралгия, импотенция, *редко* — потливость, протеинурия.

Розиглитазон — тромбоцитопения, *редко* — парестезии, сыпь, алопеция, одышка.

Взаимодействие с другими препаратами

При использовании тиазолидиндионов возможно снижение эффективности *оральной контрацепции*.

Холестирамин снижает всасывание троглитазона (избегают одновременного применения).

■ Пиоглитазон

Актос (Actos)

Lilly Таблетки 30 мг

Диаб-норм (Diab-norm)

КРКА Таблетки 15 и 30 мг

Пиоглит (Pioglit)

Sun Таблетки 15 и 30 мг



Пиоглар (Pioglar)

Ranbaxy Таблетки 15, 30 и 45 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 30 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии или в комбинации с **метформином**, **производными сульфонилмочевины** или **инсулином** (см. *Предупреждение*). Дозу сахароснижающих средств первоначально можно не менять, затем ее корректируют в зависимости от гликемии.

При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется.

■ Розиглитазон**Авандия (Avandia)**

Glaxo Таблетки 4 и 8 мг

Роглит (Roglit)

Gedeon Richter Таблетки 2, 4 и 8 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают независимо от приема пищи 1–2 раза в день, начальная доза — 4 мг в день, максимальная суточная — 8 мг. В комбинации с **метформином** начальная доза — 4 мг/сутки, через 8 недель при необходимости дозу повышают до 8 мг/сутки на 2 приема.

В комбинации с производными сульфонилмочевины опыт применения доз свыше 4 мг/сут отсутствует. Выводится преимущественно с мочой, поэтому не применяют при тяжелой почечной недостаточности.

Клинический опыт приема в течение более 2 лет ограничен.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Препараты этой группы за счет подавления активности дипептидилпептидазы-IV повышают концентрацию инкретинов (в первую очередь, глюкагоноподобного пептида-1), которые секретируются в кишечнике в течение суток в ответ на прием пищи. При нормальном и повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина и уменьшают секрецию глюкагона. Все это способствует снижению гликемии. При гипогликемии действие инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются.

Показания

Сахарный диабет 2-го типа. Обычно применяют в комбинации с **метформином** или **тиазолидиндионами** или **производными сульфонилмочевины**; **ситаглиптин** применяют в виде монотерапии, а также в комбинации одновременно с **метформином** и **производными сульфонилмочевины**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, сахарный диабет 1-го типа, кетоацидоз.

Ситаглиптин осторожно назначают при нарушении функции почек.

Вилдаглиптин не применяют при нарушении функции печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и пациентам старше 18 лет.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства, периферические отеки, назофарингит, остеоартрит, *редко* — анорексия, головная боль, слабость, головокружение, гипогликемия.

■ Ситаглиптин**Янувия (Januvia)**

Merck Таблетки 25, 50 и 100 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым старше 18 лет по 50 мг 2 раза в день, возможно повышение суточной дозы до 200 мг. При почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) доза составляет 50 мг 1 раз в сутки, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) — 25 мг 1 раз в сутки.

Одновременный прием **производных сульфонилмочевины** также может потребовать снижения дозы.

■ Вилдаглиптин**Галвус (Galvus)**

Novartis Таблетки 50 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым старше 18 лет в комбинации с **метформином** или **тиазолидиндионами** по 50 мг 2 раза в день, с **производными сульфонилмочевины** — 50 мг 1 раз в сутки утром.

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1**■ Эксенатид****Баета (Byetta)**

Lilly Р-р для инъекций 250 мкг/мл; картриджи для шприц-ручки 5 мкг/доза (60 доз) и 10 мкг/доза (60 доз)

Синтетический аналог экстендина-4, который обладает свойством инкретина — глюкагоноподобного

пептида-1 и повышает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона. Кроме того, он замедляет опорожнение желудка.

Разрабатывается препарат эксенатида, помещенный в микросферы, из которых он медленно высвобождается (эксенатид-ЛАР).

Показания

Сахарный диабет 2-го типа (в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины).

Противопоказания

Гиперчувствительность, кетоацидоз, тяжелые заболевания ЖКТ.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и пожилым.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли и вздутие живота, снижение аппетита, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор, метеоризм.

Другие: головная боль, слабость, головокружение, астения, потливость, сыпь, зуд, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Пациентам старше 18 лет назначают по 5 мкг 2 раза в день. Максимальная доза — по 10 мкг 2 раза в сутки.

Акарбоза

Глюкобай (Glucobay)

Bayer Таблетки 50 и 100 мг

Оказывает основное действие в ЖКТ: конкурентно ингибирует кишечные α -глюкозидазы (глюкоамилазу, сахаразу, мальтазу) и тормозит расщепление сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаридов, таким образом, предотвращая подъем уровня глюкозы в крови после еды (постпрандиальную гликемию) и, соответственно, снижая уровень инсулина в крови. Кроме того, есть данные о влиянии акарбозы на выделение клетками кишечника глюкагоноподобного пептида, который регулирует секрецию инсулина, а также повышает количество β -клеток в поджелудочной железе.

Акарбоза не оказывает стимулирующего действия на поджелудочную железу.

Всасывается из ЖКТ около 35 %, но лишь 2 % — в активной форме.

Показания

- Инсулиннезависимый диабет (2-го типа):
✓ в виде монотерапии, когда достичь компенса-

ции сахарного диабета одной только диетой не удастся;

- ✓ в дополнение к препаратам сульфонилмочевины или к препаратам инсулина (в фазе инсулинопотребности).

- Инсулинзависимый диабет (1-го типа) в дополнение к препаратам инсулина.

Изучается возможность назначения акарбозы для профилактики или замедления развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, хронические заболевания кишечника с выраженными нарушениями пищеварения и всасывания, крупные грыжи, сужения и язвы кишечника, синдром Ромгельда.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Метеоризм, боли в животе, диарея, *редко* — повышение активности печеночных трансаминаз в крови, при передозировке возможна гипогликемия.

Для снижения выраженности побочных эффектов со стороны ЖКТ следует снизить долю углеводов в рационе и увеличить количество пищевой клетчатки.

Взаимодействие с другими препаратами

Акарбоза может усилить действие *варфарина* и снизить концентрацию в крови *дигоксина*.

Холестирамин повышает гипогликемический эффект акарбозы.

Неомицин может усилить действие акарбозы и выраженность побочных действий со стороны ЖКТ.

Производитель орлистата рекомендует избегать одновременного применения акарбозы и *орлистата* (препарат для лечения ожирения).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 25–50 мг 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 100–200 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 600 мг.

Доза для профилактики или замедления развития сахарного диабета 2-го типа при нарушении толерантности к глюкозе составляет по 50 мг 3 раза в день.

Аналоги амилина

■ Прамлинтид

Симлин (Symlin)

Amylin

Раствор для инъекций 600 мкг/мл: флакон 5 мл

SymlinPen 60 — шприц-ручка 1,5 мл (1000 мкг/мл)

SymlinPen 120 — шприц-ручка 2,7 мл (1000 мкг/мл)

Синтетический аналог натурального человеческого нейрпептида амилина, который содержится вместе с инсулином в секреторных гранулах β -клеток поджелудочной железы. Обеспечивает контроль постпрандиальной гипергликемии: замедляет скорость опорожнения желудка, угнетает секрецию глюкагона, а также вызывает ощущение сытости (центральное действие).

Показания

- Сахарный диабет 1-го типа (в дополнение к **препаратам инсулина**, если оптимальный режим инсулинотерапии не позволяет достичь нормализации углеводного обмена).
- Сахарный диабет 2-го типа (в дополнение к **препаратам инсулина**, если оптимальный режим инсулинотерапии не позволяет достичь нормализации углеводного обмена, \pm **производные сульфонилмочевины** и/или **метформин**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гастропарез.

Применяют во время беременности и в период лактации, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Тошнота, анорексия, рвота (в случае упорных симптомов требуется отмена препарата), слабость, головокружение, аллергические реакции.

Сам по себе не вызывает гипогликемии, но потенцирует действие инсулина и повышает риск развития гипогликемии после введения инсулина (особенно при диабете 1-го типа). Риск развития гипогликемии выше в первые 3 ч после введения прамлингида.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При сахарном диабете 2-го типа начальная доза составляет 60 мкг непосредственно перед приемом пищи (не менее 120 ккал или содержащей не менее 30 г углеводов). При необходимости и хорошей переносимости разовую дозу повышают до 120 мкг.

При сахарном диабете 1-го типа начальная доза составляет 15 мкг непосредственно перед приемом пищи. При необходимости и хорошей переносимости разовую дозу повышают на 15 мкг до обычной поддерживающей 30–60 мкг.

Не смешивают препарат с инсулином.

Нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина выше 20 мл/мин) не требует коррекции дозы.

Комбинированные гипогликемизирующие препараты

Комбинированные гипогликемизирующие препараты смотри таблицу 80–10.

Таблица 80–10. Комбинированные пероральные гипогликемизирующие препараты

| | | | |
|------------------------------|---|---|---|
| Метформин + глибенкламид | Глибомет (Glibomet) <i>Berlin Chemie/Menarini</i> | Таблетки 400 мг/2,5 мг | Обычная доза — 1–3 таблетки в сутки, максимальная — 5 таблеток в сутки |
| | Глюкованс (Glucovance) <i>Merck, Nycomed</i> | Таблетки 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг* | Обычная начальная доза — 1 таблетка 500 мг/2,5 мг в сутки, максимальная суточная доза — 4 таблетки 500 мг/2,5 мг или 2 таблетки 500 мг/5 мг |
| | Глюкоред форте (Glucored forte) <i>Sun</i> | Таблетки 500/5 мг | |
| Метформин + глипизид | Метаглип (Metaglip) <i>Merck</i> | Таблетки 250 мг/2,5 мг, 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг | Начальная доза — 250 мг/2,5 мг или 250 мг/5 мг, максимальная суточная доза — 2000 мг/10 мг |
| Метформин + розиглитазон | Авандамет (Avandamet) <i>Glaxo</i> | Таблетки 500 мг/1 мг, 1000 мг/2 мг и 1000 мг/4 мг | Начальная доза у пациентов старше 18 лет — 1000 мг/4 мг 1 раз в сутки. Не применяют у пациентов моложе 18 лет, а также с почечной и печеночной недостаточностью |
| Метформин + вилдаглиптин | Эукреас (Eucreas) <i>Novartis</i> | Таблетки 850 мг/50 мг и 1000 мг/50 мг | Назначают пациентам старше 18 лет по 1 таблетке 2 раза в день |
| Розиглитазон + глимепирид | Авандарил (Avandaryl) <i>Glaxo</i> | Таблетки 4 мг/1 мг, 4 мг/2 мг, 4 мг/4 мг, 8 мг/2 мг и 8 мг/4 мг | Начальная доза — 4 мг/1 мг 1 раз в день утром, у пациентов, получающих производные сульфонилмочевины или тиазолидиндионы — 4 мг/2 мг 1 раз в день. Максимальная доза — 8 мг/4 мг 1 раз в день |

* Микроионизированная форма глибенкламида.

Средства для лечения гипогликемии

Гипогликемия проявляется чувством голода, слабостью, гипергидрозом, двоением в глазах, онемением губ, языка, нарушением психики, расстройством сознания (начиная от агрессивного поведения вплоть до судорог и комы) и тахикардией.

В случае острого развития гипогликемии вводят внутривенно 20–30 мл 40 % раствора глюкозы; в тяжелых случаях можно принять 10–20 г глюкозы внутрь (в виде сладкого чая). При развитии комы вводят внутривенно 60 мл 40 % раствора глюкозы, при отсутствии эффекта через 3–5 минут введение глюкозы повторяют в той же дозе. Если пациент не приходит в сознание, налаживают внутривенную инфузию 5 % раствора глюкозы.

При острой гипогликемии используют также **глюкагон**.

■ Глюкагон

ГлюкаГен (GlucaGen)

Novo Nordisk Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 мг

Глюкагон (Glucagon)

Lilly Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 мг

Глюкагон — полипептидный гормон с молекулярной массой 3485 дальтон, продуцируется α -клетками островков Лангерганса. Его рассматривают как антагонист инсулина. Он стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивает продукцию глюкозы из лактата, пирувата и аланина в печени, а также мочевины и кетонных тел. Контактывая с рецепторами адипоцитов, глюкагон способствует гидролизу триглицеридов с образованием глицерина и свободных жирных кислот.

Активация гликогенолиза в сердечной мышце

приводит к увеличению сердечного выброса и уменьшению периферического сопротивления за счет расширения артериол. Кроме того, глюкагон снижает агрегацию тромбоцитов, секрецию гастрина и панкреатических ферментов. В противовес этому секреция инсулина, кальцитонина, СТГ, катехоламинов, а также выделение жидкости и электролитов с мочой под воздействием глюкагона усиливается.

Повышает содержание глюкозы в крови, однако действует только при наличии в печени гликогена (поэтому мало эффективен у пациентов после длительной физической нагрузки, голодания, при хронической надпочечниковой недостаточности и хронической гипогликемии). Может оказаться неэффективным у пациентов с гипогликемией, спровоцированной приемом алкоголя.

Эффект развивается через 5–20 мин. После возвращения сознания следует принять углеводы для предотвращения рецидива гипогликемии.

Показания

Гипогликемия, в т. ч. кома.

Применяют также при передозировке β -блокаторов (см. стр. 938).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют при феохромоцитоме, инсуломе, глюкагономе.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят 1 мг подкожно, внутримышечно или внутривенно, предварительно растворив содержимое флакона 1 мл растворителя; при массе тела менее 25 кг доза составляет 0,5 мг. При необходимости через 10–15 мин введение повторяют.

Глава 81

Средства, применяемые при заболеваниях щитовидной железы

Продуцируемые щитовидной железой тироксин (Т3) и трийодтиронин (Т4) оказывают в оптимальных количествах анаболическое действие: повышают обмен веществ, утилизацию глюкозы и потребность тканей в кислороде, усиливают энергетические процессы, стимулируют рост и дифференцировку тканей и особенно влияют на развитие ЦНС и ossификацию эпифизов, повышают частоту дыхания, сердечный выброс и частоту сердечных сокращений; в большой дозе гормоны щитовидной железы усиливают распад белка.

Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к гипотиреозу, избыток — к тиреотоксикозу.

Гормоны щитовидной железы

В медицинской практике гормоны щитовидной железы применяют при недостатке функции щитовидной железы, а также при избытке тиреотропин-релизинг гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза (в относительно большой дозе, не вызывающей гипертиреоза, но подавляющей избыточную продукцию тиреотропин-релизинг-гормона и тиреотропного гормона).

Трийодтиронин в 3–5 раз активнее тироксина и действует быстрее. **Лиотиронин** предпочтительнее в случае тяжелого гипотиреоза, когда необходимо быстрое достижение эффекта. **Левотироксин** является препаратом выбора для проведения поддерживающего лечения.

20 мкг лиотиронина эквивалентно 100 мкг левотироксина натрия.

Внимание! Препараты щитовидной железы различных фирм-производителей отличаются между собой биодоступностью. Смену препаратов следует производить с осторожностью под наблюдением врача.

Показания

- Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе (первичном, вторичном, врожденном и приобретенном).
- Диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб.
- Гипертиреоз (после достижения эутиреоидного состояния — лечение по принципу «блокируй и замещай»).
- Супрессивная терапия после хирургического лечения рака щитовидной железы и радиологического — радиоактивным йодом (для профилактики рецидива).

Противопоказания

Некупированный гипертиреоз, острый инфаркт миокарда, стенокардия, миокардит, сердечная аритмия, тяжелая артериальная гипертензия.

Осторожно назначают при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы (при сердечной недостаточности вследствие гипотиреоза препараты щитовидной железы улучшают функцию сердца; при развитии признаков токсичности со стороны сердца следует отменить препарат и вновь начать прием через 1–2 дня в уменьшенной дозе), при эпилепсии, нарушении функции надпочечников (лечение необходимо начинать с приема глюкокортикоидов), сахарном диабете (препараты щитовидной железы оказывают контринсулярное действие и повышают потребность в инсулине и сахароснижающих препаратах), а также при тяжелом длительном гипотиреозе и пациентам старше 65 лет.

Назначают по показаниям во время беременности (во II–III триместрах беременности дозу повышают на 25 %) и в период лактации.

Комбинированный препарат с калия йодидом — непереносимость йода, герпетиформный дерматит Дюринга.

Побочные действия

Редко — диарея, тошнота, повышение массы тела, алопеция, нарушение функции почек у детей (при применении высоких доз), нарушение функции надпочечников (при гипоталамическом и гипофизарном гипотиреозе), расстройство менструального цикла, *при длительном приеме* — остеопороз (особенно у женщин в пре- и постменопаузе).

Передозировка

Проявляется симптомами гипертиреоза: тахикардией, сердечной аритмией, стенокардией, тремором, нервозностью, беспокойством, бессонницей, гипергидрозом, лихорадкой, потерей массы тела, диареей, мышечной слабостью. В случае нетяжелой передозировки следует уменьшить дозу или отменить препараты щитовидной железы на несколько дней, после чего продолжить прием в уменьшенной дозе. В острой ситуации рекомендуют использовать **β-блокаторы** (см. стр. 263).

Взаимодействие с другими препаратами

Гормоны щитовидной железы усиливают действие *непрямых антикоагулянтов*,

Достижение эутиреоза у пациентов с гипотиреозом может нарушить эффекты некоторых **β-блокаторов** (описано для *пропранолола*), однако изменения дозы обычно не требуется.

Концентрация гормонов щитовидной железы прямо пропорциональна скорости выведения *теофиллина*; достижение эутиреоза у пациентов с гипотиреозом может способствовать снижению концентрации теофиллина в крови.

При назначении *сердечных гликозидов* пациентам, принимающим гормоны щитовидной железы, используют обычные дозы, однако назначение гормонов щитовидной железы больным, принимающим сердечные гликозиды, может потребовать повышения дозы гликозидов.

Холестирамин, колестипол, сукральфат, алюминий-содержащие антациды и соли железа снижают всасывание препаратов щитовидной железы (следует соблюдать интервал между приемом 6–8 ч).

Ловастатин может как усилить, так и ослабить терапевтические эффекты гормонов щитовидной железы.

■ Левотироксин натрия

L-Тироксин (L-Thyroxine)

Многие Таблетки 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг
производители

Баготирокс (Bagothyrox)

Вано Таблетки 50, 100 и 150 мкг

Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium)

Многие Таблетки 50 и 100 мкг
производители

Эутирокс (Euthyrox)

Мерк Таблетки 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг

Синтетический гормон Т4, полученный соединением двух молекул дийодтирозина. В организме превращается в физиологически активный трийодтиронин.

Эффект развивается через 3–5 суток лечения.

Дозировка и применение

Внутри ▶

При гипотиреозе начальная доза у взрослых — по 25–100 мкг 1 раз в день (обычно утром перед завтраком), поддерживающая — 125–250 мкг/сутки.

У новорожденных начальная доза составляет 5–10 мкг/кг/сутки, у детей старше 1 месяца — 5 мкг/кг. Дозу повышают постепенно на 25 мкг/сутки через каждые 2–4 недели до достижения эутиреоза, затем дозу снижают. Поддерживающая доза составляет 100–150 мкг/м².

В качестве дополнительного средства при лечении антииреодными препаратами доза составляет 50–100 мкг/сутки.

Супрессионная сцинтиграмма — 200 мкг/сутки в течение 14 дней или 3 мг однократно за 7 суток до повторной сцинтиграфии.

После хирургического лечения злокачественной опухоли назначают 150–300 мкг/сутки.

При эутиреоидном зобе и после струмэктомии для профилактики рецидивов доза составляет у взрослых 75–200 мкг/сутки, у детей — 12,5–150 мкг/сутки.

■ Левотироксин натрия + калия йодид

Йодтирокс (Jodthyrox)

Мерк Таблетки:
Левотироксин натрия, 100 мкг
Калия йодид, 130,8 мкг (100 мкг йода)

Комбинированный препарат для восполнения дефицита гормонов щитовидной железы и йода.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 1/2 таблетки 1 раз в день утром за 30 мин до завтрака, при необходимости через 2–4 недели дозу можно увеличить.

Во время беременности доза составляет 1–1,5 таблетки в сутки.

■ Лиотиронин

Трийодтиронин (Triiodthyronin)

Berlin Таблетки 50 мкг
Chemie/Menarini

Синтетический L-трийодтиронин (гормон Т3). Действие начинается через несколько часов после приема внутрь; максимальный эффект развивается через 2–3 дня приема. Не предназначен для длительного лечения (предпочтение отдают **левотироксину**).

Дозировка и применение

Внутри ▶

При гипотиреозе начальная доза составляет 25 мкг/сутки, при необходимости через 1–2 недели дозу повышают на 25 мкг/сутки. Поддерживающая доза — 25–75 мкг/сутки.

При микседеме начальная доза — 5 мкг/сутки, при необходимости через 1–2 недели дозу повышают на 5–10 мкг/сутки. По достижении суточной дозы 25 мкг в дальнейшем дозу повышают на 5–25 мкг/сутки через каждые 1–2 недели. Поддерживающая доза — 50–100 мкг/сутки.

При нетоксическом зобе назначают 5 мкг/сутки, при необходимости через 1–2 недели дозу повышают на 5–10 мкг/сутки. Поддерживающая доза обычно составляет 75 мкг/сутки.

■ Левотироксин + лиотиронин

Тиреокс (Thyreosomb)

Berlin Таблетки:
Chemie/Menarini Левотироксин натрия, 70 мкг
Лиотиронин, 10 мкг
Калия йодид, 150 мкг (115 мкг йода)

Тиреотом (Thyreotom)

Berlin Таблетки:
Chemie/Menarini Левотироксин натрия, 40 мкг
Лиотиронин, 10 мкг

Дозировка и применение

Тиреокс ▶

При гипотиреозе назначают взрослым внутрь по 0,5–1,5 таблетки в сутки, при необходимости дозу повышают до 3,5 таблеток в сутки.

Детям школьного возраста назначают по 1/4–1/2 таблетки 1 раз в день, поддерживающая доза составляет 100–150 мкг левотироксина/м².

При эутиреоидном зобе и для профилактики рецидива зоба назначают взрослым 1–3 таблетки в сутки, детям школьного возраста — $1/2$ –2 таблетки в сутки.

Тиреотом ▶

Назначают взрослым по $1/2$ –1 таблетке 1 раз в день, при необходимости дозу повышают через 2–4 недели до 3–6 таблеток в сутки.

Препараты йода

Применяемый в клинической практике **калия йодид** нормализует синтез предшественников гормонов щитовидной железы, субстратно обеспечивая йодирование тирозина с образованием моно- и дийодтироксина (предшественников гормонов щитовидной железы). По механизму обратной связи он тормозит выработку тиреотропного гормона гипофиза, препятствует появлению зоба (гиперплазии щитовидной железы), восстанавливает ее размеры у детей и подростков.

Показания

- Профилактика зоба при дефиците йода и рецидива зоба после хирургического лечения.
- Лечение зоба, обусловленного дефицитом йода.
- Угроза попадания в организм радиоактивного йода.
- Другие: актиномикоз легких, сифилис (назначают для рассасывания инфильтратов в третичном периоде), катаракта, помутнение роговицы и стекловидного тела, грибковые поражения век, конъюнктивы и роговицы, в качестве отхаркивающего средства.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к йоду), гипертиреоз, доброкачественные опухоли щитовидной железы, герпетический дерматит Дюринга, туберкулез легких, нефрит, геморрагический диатез.

Назначают во время беременности при наличии дефицита йода, при приеме более 300 мкг/сутки в период лактации кормление грудью следует прекратить.

Побочные действия

Явления йодизма (ринит, крапивница, лихорадка, отек слюнных желез, эозинофилия, шок), гипертиреоз (чаще в начале лечения, особенно у пожилых), аллергические реакции.

■ Калия йодид

Антиструмин (Antistruminum)

Многие производители Таблетки 1000 мкг калия йодида

Йод Баланс (Jodbalance)

Merck, Nycomed Таблетки 100 и 200 мкг йода

Йодомарин (Iodomarin)

Berlin Chemie/Menarini Таблетки 100 и 200 мкг йода

Калия йодид (Kalium iodid)

Berlin Chemie/Menarini Таблетки 262 мкг (200 мкг йода)

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики зоба назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 100–200 мкг/сутки, детям младше 12 лет — 50–100 мкг/сутки, беременным и кормящим женщинам — 150–200 мкг/сутки. Профилактику проводят в течение нескольких лет, иногда всю жизнь. **Антиструмин** с целью профилактики принимают 1 раз в неделю.

Для лечения зоба назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 200 мкг/сутки, детям младше 12 лет — 100–200 мкг/сутки. Курс лечения у новорожденных составляет 2–4 недели, у детей других возрастных групп и взрослых — 6 месяцев; при отсутствии эффекта назначают **тироксин** или комбинацию тироксина и калия йодида. **Антиструмин** с лечебной целью назначают по 1–2 таблетки 2–3 раза в неделю.

Как радиопротективное средство: взрослым и детям старше 2 лет назначают 125 мкг 1 раз в день, детям младше 2 лет — 40 мкг 1 раз в день.

При сифилисе для рассасывания инфильтратов назначают по 1 столовой ложке 1–3 % раствора 3 раза в день.

В офтальмологической практике закапывают в конъюнктивальный мешок по 1 капле 3 % раствора 3–4 раза в день.

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства применяют для лечения гиперфункции щитовидной железы (тиреотоксикоза).

В качестве симптоматических средств при тиреотоксикозе применяют некоторые β -блокаторы: **пропранолол** по 10–40 мг 3–4 раза в день, **надолол** по 80–160 мг 1 раз в день, **метопролол** по 50 мг 4 раза в день, **бисопролол** 10–20 мг/сутки (см. стр. 267–270).

Тиреотоксический криз требует проведения интенсивной терапии, включающей инфузионную терапию, внутривенное введение **β -блокаторов** (**пропранолола** или **эсмолола**) и **гидрокортизона** (по 100 мг каждые 6 ч). Одновременно назначают внутрь антитиреоидные средства, например, **тиамазол** в первоначальной дозе 30–60 мг, затем по 30 мг каждые 6–8 ч (в тяжелых случаях их вводят через зонд). Учитывая, что длительность криза составляет обычно 3–4 дня, продолжают интенсивную терапию в течение 7–10 суток.

■ Тиамазол

Мерказолил (Mercazolil)

Акрихин Таблетки 5 мг

Метизол (Metizol)

ICN Таблетки 5 мг

Тирозол (Thyrozol)

Merck Таблетки 5 мг

Блокирует пероксидазу и угнетает процесс йодирования тиронина, снижает выработку тироксина. Кроме того, ускоряет выведение йода из щитовидной железы, повышает синтез и высвобождение тиреотропного гормона, что сопровождается некоторым увеличением щитовидной железы.

Показания

Тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб), подготовка к операции на щитовидной железе и лечению радиоактивным йодом.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лейкопения, гранулоцитопения, гепатит.

Не применяют во время беременности, в период лактации.

Побочные действия

Со стороны щитовидной железы: гипотиреоз, повышение кровоточивости во время операции по поводу зоба, струмогенный эффект.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, в единичных случаях — холестатический гепатит, токсический гепатит.

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз (в 0,3–0,6 % случаев), апластическая анемия, тромбоцитопения.

Другие: головная боль, лихорадка, боли в суставах, мышцах, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Сульфаниламиды повышают риск развития лейкопении.

β-Блокаторы, препараты лития, резерпин и амиодарон усиливают действие тиамазола.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 20–40 мг/сутки на 3–4 приема в течение 3–6 недель. По достижении эутиреоза дозу постепенно снижают (на 5 мг в неделю) до поддерживающей 5–10 мг/сутки, которую принимают в течение 1–1,5 года.

У детей начальная доза составляет 0,3–0,5 мг/кг, поддерживающая — 0,2–0,3 мг/кг.

■ Пропилтиоурацил

Пропицил (Прорусил)

Solvay

Таблетки 50 мг

Блокирует пероксидазу и угнетает процесс йодирования тиронина, снижает выработку тироксина.

Показания

Тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы), подготовка к операции на щитовидной железе и лечению радиоактивным йодом.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лейкопения, агранулоцитоз, гипотиреоз, активный гепатит, цирроз печени.

Во время беременности назначают по строгим показаниям, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости лечения тиреотоксикоза во время беременности предпочтение отдают пропилтиоурацилу (по сравнению с тиамазолом меньше проникает через плаценту).

Побочные действия

Со стороны щитовидной железы: увеличение щитовидной железы.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, расстройство вкуса и обоняния, нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нарушение эритропоэза, гемолиз.

Другие: лимфаденопатия, интерстициальная пневмония, периферические отеки, васкулит, волчаночно-подобный синдром, узелковый периартериит, головокружение, лихорадка, боли в суставах, нейромышечные расстройства, полиартрит, алопеция, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Йодсодержащие препараты снижают тиреостатический эффект.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 10 лет 75–100 мг/сутки, в тяжелых случаях после предшествующего лечения йодом доза составляет 300–600 мг/сутки. Поддерживающая доза — 25–150 мг/сутки.

Детям 6–10 лет назначают 50–150 мг/сутки, поддерживающая доза — 25–50 мг/сутки.

Новорожденным назначают 5–10 мг/кг/сутки на 3 приема, при отсутствии эффекта дозу повышают вдвое. Поддерживающая доза — 3–4 мг/кг/сутки.

Курс лечения составляет 1,5–2 года.

Глава 82

Средства для коррекции метаболизма костной и хрящевой ткани

Нарушение метаболизма костной ткани снижает прочность костей и предрасполагает к переломам. Содержание органических и неорганических веществ в костной и хрящевой ткани регулируется гормонами паращитовидной (паратгормон) и щитовидной (кальцитонин) желез, а также половыми гормонами, глюкокортикоидами и витамином D (активную форму витамина D₃ относят к гормонам).

Остеопороз (прогрессирующее снижение плотности костной ткани) чаще встречается у женщин в климактерическом периоде и у пациентов, получающих глюкокортикоиды или страдающих гиперкортицизмом. Для профилактики и лечения остеопороза применяют **препараты кальция и витамина D, кальцитонин**, а также некоторые **бифосфонаты** (см. стр. 605); у женщин в постменопаузе используют, кроме того, заместительную гормональную терапию (см. стр. 539) или селективный модулятор эстрогенных рецепторов **ралоксифен**.

Препараты фтора в настоящее время для профилактики и лечения остеопороза не применяют (кроме того, что они вызывают большое число побочных эффектов, было показано, что увеличение плотности костей при приеме препаратов фтора не сопровождалось снижением числа переломов). Новые средства для профилактики и лечения остеопороза: **стронция ранелат** и **оссеин-гидроксипатитный комплекс**. При высоком риске переломов в постменопаузе применяют **препараты паратгормона**.

Гипопаратиреоз чаще является осложнением хирургического лечения; в случае его развития назначают **препараты кальция и витамина D**. При развитии острого гипопаратиреоза с тетанией вводят внутривенно 10 % раствор **хлорида кальция** в начальной дозе для взрослых 10–20 мл (в легких случаях) или 40 мл (в тяжелых ситуациях); для детей — 1–1,5 мл/кг 3–4 раза в день, новорожденным — 5 мл/кг/сутки на несколько введений; доза **глюконата кальция** должна быть в 2 раза выше (см. стр. 191). Применяют также **дигидротаксистерол, альфакальцидол** или **кальцитриол**.

Гиперкальциемия чаще является следствием гиперпаратиреоза, наличия злокачественного новообразования с остеолитическими метастазами в костную ткань, заболеваний крови (миеломная болезнь, лимфогранулематоз), а также применения медикаментов (витамина D, тиазидных диуретиков) или длительной иммобилизации. Лечение первичного гиперпаратиреоза — хирургическое. При гипер-

паратиреоидном кризе в качестве предоперационной подготовки следует снизить содержание кальция в крови, для чего используют метод форсирования диуреза (при помощи петлевых, а не тиазидовых диуретиков), вводят глюкокортикоиды; в случае развития олигоанурии эффективен гемодиализ.

Для лечения гиперкальциемии назначают также **кальцитонин**. При гиперкальциемии вследствие наличия злокачественных новообразований применяют **бифосфонаты** и **цинакальцет**.

Препараты выбора при вторичном гиперпаратиреозе на фоне ХПН — **цинакальцет** и **парикальцитол**.

При **поражении хрящевой ткани** применяют **хондропротекторы**.

Препараты кальция

Кальций играет большую роль в образовании и сохранении целостности костной ткани. В организме содержится около 20 г/кг кальция. Концентрация кальция в крови в норме составляет 2,25–2,5 ммоль/л, причем около 40 % кальция находится в связанном с белками состоянии, 10 % — в виде солей, способных к диффузии (например, в виде кальция фосфата), и 50 % — ионизированная форма, которая определяет фармакологические эффекты кальция.

Суточная потребность в кальции у взрослых — около 1000–1200 мг; во время беременности — 1200–1500 мг. Кальций поступает в организм с пищей; в большом количестве он содержится в молочных продуктах. Всасывание кальция в ЖКТ в среднем составляет около 40 %; гормон паращитовидной железы и витамин D повышают, а жирные кислоты и оксалаты снижают всасывание. Острый дефицит кальция приводит к тетании, хронической — к расстройству функции сердечно-сосудистой системы, нарушению свертывания крови и развитию остеопороза.

Препараты кальция для приема внутрь широко применяют для профилактики остеопороза и для лечения гипопаратиреоза. Некоторые препараты кальция для приема внутрь представлены в таблице 82–1. Преимущество имеют комбинированные препараты, которые содержат в своем составе, кроме солей кальция, **витамин D**.

При хроническом гипопаратиреозе доза кальция обычно не превышает 20 ммоль (800 мг)/сутки. Для лечения остеопороза доза кальция может составлять 1000–1500 мг/сутки. Следует периодически контролировать содержание кальция в крови. Показания и дозировка солей кальция, применяемых в экстренных ситуациях парентерально, см. стр. 183.

Превышение необходимых доз кальция может привести к гиперкальциемии, которая проявляется недомоганием, головной болью, анорексией, тошнотой, рвотой, мышечной слабостью, жаждой, полиурией или никтурией, заторможенностью. В тяжелых

Таблица 82–1. Некоторые препараты кальция для приема внутрь

| Препарат, производитель | Соль кальция, | мг | Элементарный кальций, мг | Витамин D ₃ | Другие компоненты |
|---|-----------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|--|
| Аддитива кальций <i>NP Pharma</i> | Карбонат | 1250 | 500 | - | - |
| Витрум Остеомаг <i>Unipharm</i> | Карбонат | нд ¹ | 600 | 200 МЕ | Магния 40 мг, цинка 7,5 мг, меди 1 мг, марганца 1,8 мг, бора 0,25 мг |
| Идеос (Ideos) <i>Innotech</i> | Карбонат | 1250 | 500 | 400 МЕ | |
| Кальцецин <i>Sagmel</i> | Цитрат/карбонат | нд ¹ | 250 | 50 МЕ | Цинк, марганец, медь |
| Кальцивид (Calcivid) <i>Pharmacare</i> | Карбонат | 1500 | 600 | 200 МЕ | |
| Кальций D₃ МИК <i>Минскинтеркапс</i> | Карбонат | 416 | 166,7 | 66,7 МЕ форте — 133,4 МЕ | - |
| Кальций D₃ Никомед <i>Nycomed</i> | Карбонат | 1250 | 500 | 200 МЕ форте — 400 МЕ | |
| Кальций Сандоз форте <i>Novartis</i> | Лактат/глюконат Карбонат | 2940 300 | 500 | | |
| Кальций СЕДИКО <i>SEDICO</i> | нд ¹ | нд ¹ | 500 | 400 МЕ | Витамин С, 180 мг |
| Кальция глюконат <i>Многие производители</i> | Глюконат | 500 | нд ¹ | - | - |
| Натекаль D₃ <i>Italfarmaco</i> | Карбонат | 1500 | 600 | 400 МЕ | - |
| Ревиталь кальций D₃ <i>Ranbaxy</i> | Карбонат | нд ¹ | 400 | 200 МЕ | - |
| Ренни (Rennie) <i>Roche</i> | Карбонат | 680 | нд ¹ | - | Карбонат магния 80 мг |
| Упсавит кальций (Upsavit calcium) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Карбонат | 1250 | 500 | - | - |

¹нд — нет данных

случаях возможно развитие психоза и сердечной аритмии. Длительная гиперкальциемия может вызвать повреждение тканей, нефролитиаз и кальцификацию кожи, сосудов и легких; у детей гиперкальциемия может способствовать задержке роста.

Препараты витамина D

Витамином D называют группу сходных по химическому строению природных и синтетических жирорастворимых соединений, которые принимают участие в регуляции минерального обмена: усиливают всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта, реабсорбцию кальция в почечных канальцах и уменьшают его выведение с мочой. Кроме того, витамин D тормозит резорбцию костей и «вымывание» из них кальция.

Витамин D₂ (**эргокальциферол**) содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения: злаковых, молочных продуктах, яйцах, в

печени трески и других рыб и животных и поступает в организм с пищей; витамин D₃ (**холекальциферол**) образуется в самом организме в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Витамины D₂ и D₃ обладают одинаковой биологической эффективностью, так как в организме они превращаются в наиболее активную форму витамина D₃ — гормон **кальцитриол**. Именно под влиянием кальцитриола усиливается всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте. При нарушении функции почек это превращение может быть нарушено. Кроме того, витамином D называют также структурный аналог витамина D₃ **дигидротахистерол**.

Препараты витамина D входят в состав некоторых препаратов кальция (см. таблицу 82–1).

Дефицит витамина D сопровождается снижением слуха и развитием рахита у детей и явлениями остеопороза и остеопороза у взрослых. Прием противосудорожных препаратов, индуцирующих печеночные ферменты (*фенитоин*, *барбитураты*), также способен вызвать гиповитаминоз D.

Препараты витамина D накапливаются в жировой ткани и способны кумулировать с развитием гипервитаминоза (особенно опасен длительный прием). Передозировка витамина D проявляется гиперкальциемией (см. *Токсичность*).

1 МЕ витамина D соответствует 0,025 мкг; 1 мг = 40 000 МЕ.

Начало действия нативных препаратов витамина D после приема внутрь составляет 10–24 ч, максимальный эффект развивается через 4 недели, длительность действия — более 2 месяцев (продолжительность действия однократно введенной большой дозы витамина D может составить до 6 месяцев). **Дигидротахистерол, альфакальцидол и кальцитриол** оказывают более быстрое действие и они в меньшей степени способны вызвать передозировку.

Для адекватного действия витамина D дополнительно назначают **препараты кальция**. Витамин D можно комбинировать также с **кальцитонином, заместительной гормональной терапией и бифосфонатами**.

Показания

См. таблицу 82–2.

Парикальцитол применяют для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХПН.

Кроме того, **кальцитриол** применяют при псориазе (системно и местно; см. стр. 900).

Противопоказания

Гиперкальциемия, гипервитаминоз D, гиперкальциурия, саркоидоз, гиперчувствительность.

Осторожно применяют при атеросклерозе и нарушении функции печени, а также при мочекаменной болезни (назначают только если ожидаемая польза превышает возможный риск).

При почечной недостаточности витамины D₂ и D₃ не могут трансформироваться в активный кальцитриол, что может привести к гипокальциемии и гиперпаратиреозу.

Во время беременности и в период лактации назначают с осторожностью (возможно раннее окостенение плода и гиперкальциемия у грудных детей).

Побочные действия

Со стороны обмена веществ: гиперкальциемия, гиперфосфатемия, умеренное повышение ЛПВП в крови.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, снижение аппетита, металлический вкус и сухость во рту, тошнота, рвота, боли в животе, повышение активности трансаминаз в крови.

Со стороны ЦНС (редко): повышенная утомляемость, слабость, головная боль, головокружение, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко): артериальная гипертензия, тахикардия, сердечная аритмия.

Другие: снижение массы тела, боли в костях и мышцах, *редко* — аллергические реакции.

Токсичность

Гипервитаминоз D проявляется потерей аппетита, тошнотой, головной болью, общей слабостью, раздражительностью, нарушением сна, лихорадкой, повышением содержания кальция в крови и моче, нарушением функции почек, а также кальцинозом мягких тканей, почек, сосудов, легких.

Одновременный прием **витамина С** и **витамина А** снижает риск развития передозировки витамина D.

Контроль

Содержание кальция и фосфатов в крови (в начале лечения — еженедельно или при возникновении симптомов передозировки).

Взаимодействие с другими препаратами

Внимание! Не следует комбинировать препараты витамина D между собой.

Тиазидовые диуретики повышают риск развития гиперкальциемии.

Рифампицин, холестирамин и жидкий парафин снижают всасывание препаратов витамина D.

Препараты витамина D повышают токсичность *сердечных гликозидов*.

Одновременный прием витамина D и *магний-содержащих антацидов* может привести к развитию гипермагниемии.

Дозировка и применение

Суточная потребность ребенка в витамине D обычно составляет 400 МЕ; у недоношенного она возрастает до 800 МЕ; у взрослого не превышает

Таблица 82–2. Показания к применению препаратов витамина D

| Препарат | Профилактика и лечение рахита и гиповитаминоза D | Гипопаратиреоз | Остеомаляция и остеопороз ¹ | Почечная остео дистрофия |
|-------------------|--|----------------|--|--------------------------|
| Эргокальциферол | + | + | + | - |
| Колекальциферол | + | + | + | - |
| Дигидротахистерол | - | + | - | - |
| Альфакальцидол | + | + | + | + |
| Кальцитриол | + | + | + | + |

¹При остеопорозе возможна комбинация с эстрогенами и ингибиторами костной резорбции других групп.

100–200 МЕ. Беременные и кормящие матери должны получать в сутки до 400–600 МЕ витамина D.

Лечебная доза витамина D при рахите обычно составляет 3000–4000 МЕ/сутки, при дефиците витамина D вследствие заболеваний кишечника или печени она может достигать 40 000 МЕ, при гипокальциемии вследствие гипопаратиреоза — 100 000 МЕ, при почечной остеодистрофии — 200 000 МЕ/сутки.

■ Эргокальциферол

Эргокальциферол (Ergocalciferolum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Драже 500 МЕ 0,5 % масляный и спиртовой р-р внутри и 0,0625 % масляный р-р внутри |
|-----------------------------|---|

Препарат витамина D₂.

В 1 мл 0,0625 % раствора содержится 25 000 МЕ (в 1 капле — 625 МЕ), в 1 мл 0,5 % раствора — 200 000 МЕ (в 1 капле масляного раствора — 5000 МЕ, в 1 капле спиртового раствора — 4000 МЕ).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Профилактическая доза у детей и взрослых младше 25 лет обычно составляет 400 МЕ, у взрослых старше 25 лет — 200 МЕ.

Для лечения витамин D-резистентного рахита может потребоваться доза 12 000–500 000 МЕ/сутки.

При гипопаратиреозе назначают 50 000–200 000 МЕ/сутки; одновременно принимают внутрь **препараты кальция**.

Парентерально ▶

Внутримышечно вводят при невозможности поступления витамина D через ЖКТ.

■ Колекальциферол (холекальциферол)

Аквадетрим (Aquadetrim)

| | |
|---------------|--|
| <i>Medana</i> | Р-р для приема внутрь 15 000 МЕ/мл: флакон 10 мл (500 МЕ в капле) |
|---------------|--|

Вигантол (Vigantol)

| | |
|--------------|---|
| <i>Merck</i> | Масляный р-р внутрь 20 000 МЕ/мл (30 капель): флакон 10 мл |
|--------------|---|

Видеин 3 (Videin 3)

| | |
|----------------------------------|-------------------------|
| <i>Киевский витаминный завод</i> | Таблетки 2000 и 5000 МЕ |
|----------------------------------|-------------------------|

Холекальциферокапс (Colecalciferocaps)

| | |
|-----------------------|----------------|
| <i>Минскинтеркапс</i> | Капсулы 500 МЕ |
|-----------------------|----------------|

Препарат витамина D₃.

Дозировка и применение

Внутри ▶

С целью профилактики доношенным детям от 3–4 недель до 3 лет назначают 500–1000 МЕ/сутки, недоношенным, близнецам, детям со сниженной массой тела с 2–4 недель назначают 1000–1500 МЕ/сутки, взрослым — 500–1000 МЕ/сутки.

Беременным женщинам назначают в дозе 500 МЕ/сут в течение всего периода беременности или 1000 МЕ/сут, начиная с 28-й недели беременности. В постменопаузальном периоде доза составляет 500–1000 МЕ в сутки.

С лечебной целью назначают 3000–10 000 МЕ (6–20 капель) 1 раз в день в течение 4–6 недель, при необходимости после недельного перерыва курс лечения можно продолжить.

Витамин D₃ БОН (Vitamin D₃ BON)

| | |
|-------------|---|
| <i>Doms</i> | Масляный р-р внутрь и для инъекций: ампула 5 мг (200 000 МЕ) |
|-------------|---|

Внутри / внутримышечно ▶

Для профилактики назначают по 5 мг 1 раз в 6 месяцев до 5 лет. Если ребенок редко находился на солнце или его кожа сильно пигментирована, разовую дозу повышают до 10 мг (не следует превышать дозу 15 мг/год).

Во время беременности рекомендуют ввести однократно 100 000 МЕ на 6–7-м месяце.

С лечебной целью назначают по 5 мг 1 раз в неделю в течение 2 недель (одновременно принимают **препараты кальция**); при лечении остеомаляции и остеопороза принимают по 5 мг 1 раз в 15 дней в течение 3 месяцев.

■ Дигидротрахистерол

А.Т.10

| | |
|--------------|--|
| <i>Merck</i> | Масляный р-р внутрь 1 мг/мл: флакон 15 мл |
|--------------|--|

Дигидротрахистерол (Dihydrotachysterol)

| | |
|----------------|--|
| <i>Эхо НПК</i> | Масляный р-р внутрь 1 мг/мл: флаконы 10, 15, 20, 30 и 50 мл |
|----------------|--|

Тахистин (Tachystin)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Ankerpharm</i> | Масляный р-р внутрь 1 мг/мл: флакон 10 и 20 мл |
|-------------------|---|

Синтетический аналог витамина D, в печени превращается в активное соединение. Повышает уровень кальция в крови, стимулируя его интенсивное всасывание и способствуя мобилизации кальция из костной ткани (в отсутствие паратиреоидного гормона). Увеличивает также выведение почками фосфатов.

Чаще назначают для лечения гипопаратиреоза (идиопатического и хирургического).

1 мг дигидротрахистерола = 3 мг витамина D₂ (120 000 МЕ).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Обычная суточная доза составляет 0,5–1,5 мг (12–36 капель масляного раствора).

■ Альфакальцидол

Альфа D₃ (Alpha D₃)

| | |
|-------------|----------------------|
| <i>Teva</i> | Капсулы 0,25 и 1 мкг |
|-------------|----------------------|

Оксидевит (Oxidevit)

Эхо НПК Капсулы 0,25 мкг
Масляный р-р внутрь 9 мкг/мл:
флаконы 5 и 10 мл

Этальфа (Etalpha)

Leo Капсулы 0,25, 0,5 и 1 мкг
Р-р внутрь 2 мкг/мл: флакон 20 мл
Р-р для инъекций 2 мкг/мл:
ампула 0,5 и 1 мл

Пролекарство, в печени и в меньшей степени в костной ткани превращается в активный метаболит кальцитриол, который увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и повышает их содержание в крови. Уменьшает остеомаляцию и способствует минерализации костной ткани. Снижает содержание в крови паратгормона.

Медленный метаболизм (8–12 ч) снижает риск развития гиперкальциемии. Продолжительность действия составляет до 48 ч.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

При рахите и остеомаляции вследствие недостатка витамина D (в т. ч. при заболеваниях ЖКТ и проведении противосудорожной терапии) взрослым назначают по 1 мкг (пожилым — 0,5 мкг) 1 раз в день. При необходимости через каждые 2–4 недели дозу можно увеличивать на 0,5 мкг до 2 мкг/сутки (в редких случаях — до 3 мкг/сутки). Поддерживающая доза составляет 0,25 мкг/сутки.

При гипопаратиреозе доза для взрослых составляет 2–4 мкг/сутки.

При остеопорозе (постменопаузальном, сенильном, стероидном) — 0,5–1 мкг/сутки под контролем содержания кальция в крови, при необходимости дозу можно повышать на 0,25–0,5 мкг/сутки.

При почечной остеодистрофии назначают взрослым до 2 мкг/сутки.

Детям с весом тела менее 20 кг назначают 0,01–0,05 мкг/кг/сутки, более 20 кг — до 1 мкг/сутки (кроме случаев почечной остеодистрофии) или 0,04–0,08 (при почечной остеодистрофии).

Внутривенно ▶

При почечной остеодистрофии после гемодиализа вводят в начальной дозе (для взрослых) 1 мкг на 1 диализ; максимальная доза — 6 мкг на диализ (не более 12 мкг/неделя).

Кальцитриол**Рокальтрол (Rocaltrol)**

Roche Капсулы 0,25 и 0,5 мкг

Активная форма витамина D₃; стимулирует всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбцию в почечных канальцах, а также вместе с паратгормоном — мобилизацию кальция из костной ткани. Способен снизить повышенный уровень гормона парашитовидной

железы у некоторых пациентов (применяют при гиперпаратиреозе с явлениями гипокальциемии).

При псориазе эффект кальцитриола может быть связан с активацией дифференциации кератоцитов и торможением их пролиферации (см. стр. 900).

Время полувыведения составляет 3–6 ч, продолжительность действия — 3–5 суток.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

При постменопаузальном остеопорозе назначают по 0,25 мкг 2 раза в день, при почечной остеодистрофии — по 0,25 мкг 1 раз в день или через день, при гипопаратиреозе и рахите — по 0,25 мкг/сутки (при отсутствии эффекта в течение 2–4 недель дозу повышают на 0,25 мкг с интервалом 2–4 недели).

Парикальцитол**Земплар (Zemlar)**

Abbott Капсулы 1, 2 и 4 мкг
Р-р для инъекций 5 мкг/мл:
ампулы 1 и 2 мл

Синтетический аналог кальцитриола (активной формы витамина D₃), применяют для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХПН.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Доза зависит от исходного уровня паратгормона: при его уровне ≤ 500 пг/мл начальная доза составляет 1 мкг/сут или по 2 мкг 3 раза в неделю, > 500 пг/мл — 2 мкг/сут или по 4 мкг 3 раза в неделю. В дальнейшем дозу подбирают в зависимости от полученного эффекта (смотри соответствующую литературу).

Внутривенно ▶

Вводят болюсно, рекомендуемая начальная доза составляет 0,04–0,1 мкг/кг не чаще, чем через день или каждый раз после диализа. Затем дозу подбирают в зависимости от полученного эффекта (смотри соответствующую литературу).

Кальцитонин

Кальцитонин — полипептидный гормон щитовидной железы с молекулярной массой около 3600 дальтон. Он регулирует обмен кальция и метаболизм костной ткани: уменьшает резорбцию костей за счет прямого торможения активности остеокластов (наиболее эффективен при повышенном обмене костной ткани, например, при болезни Педжета), за счет подавления остеолитического содержания кальция в крови и, кроме того, оказывает анальгетическое действие при болях костного происхождения (возможно, за счет влияния на ЦНС). В меньшей степени повышает выведение кальция с мочой и снижает всасывание кальция в кишечнике.

Не вызывает снижения содержания кальция в крови ниже нормы. При остеопорозе необходимо обеспечить достаточное поступление **солей кальция** (не менее 0,5–1 г/сутки элементарного кальция) и **витамина D**.

■ Кальцитонин

| | |
|--|--|
| Алостин (Alostin) <i>Apotex</i> | Назальный спрей 200 МЕ/доза: флакон 2 мл |
| Миакальцик (Miacalcic) <i>Novartis</i> | Назальный спрей 200 МЕ/доза: флакон 2 мл (14 доз) Р-р для инъекций 100 МЕ/мл: ампула 1 мл |

Синтетический лососевый кальцитонин (салька-тонин). 100 МЕ = 25 мкг кальцитонина.

Эффект проявляется через 10–15 суток после парентерального введения и через 7–10 суток — после интраназального.

Показания

- Остеопороз, в т. ч. постменопаузальный и стероидный.
- Болезнь Педжета (деформирующий остеоит).
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, передозировке витамина D, гиперпаратиреозе — парентерально (обычно в комбинации с другими средствами).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипокальциемия.

О применении во время беременности данных недостаточно; известно, что кальцитонин не проникает через плаценту, но может оказывать неблагоприятное для плода влияние на организм женщины. Некоторые производители рекомендуют избегать назначения во время беременности.

Не применяют в период лактации (кормление грудью следует прекратить).

Назальный спрей не назначают детям.

Побочные действия

Головокружение, тошнота, рвота, гриппоподобные симптомы, приливы к лицу, озноб, полиурия, аллергические реакции; ринит и раздражение слизистой носа (для назального спрея), артериальная гипертензия. Возможно появление в крови антител к кальцитонину (эффективность лечения обычно не снижается). Отмечено наличие первичной и вторичной резистентности к лечению кальцитонином.

Передозировка проявляется симптомами гипокальциемии (парестезии, подергивания мышц).

Контроль

При длительной иммобилизации больных следует контролировать биохимический анализ крови и функцию печени.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят при болезни Педжета, остеопорозе и синдроме Саддека внутримышечно или подкожно по 100 МЕ 1 раз в день или через день. После улучшения состояния поддерживающая доза составляет 50 МЕ. Лечение проводят в течение нескольких месяцев.

При выраженной гиперкальциемии вводят внутривенно медленно струйно или капельно в течение 6 ч 5–10 МЕ/кг/сутки на 2–4 приема.

Интраназально ▶

Для лечения остеопороза рекомендуется доза 200 МЕ/сут.

При болях в костях, связанных с остеолизом и/или остеопенией назначают в дозе 200–400 МЕ/сут. Для достижения полного эффекта может потребоваться несколько дней. При проведении длительной терапии начальную суточную дозу обычно уменьшают и/или увеличивают интервал между введениями.

Кальцитрин (Calcitriol)

Эндокринная Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 и 15 ЕД

Натуральный свиной кальцитонин.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или подкожно 1 раз в день (с перерывом каждый 7-й день) или через день в течение 2–3 месяцев. У спортсменов с патологической зональной перестройкой костей, при замедленном сращении костей и при применении глюкокортикоидов доза составляет 1 ЕД; при системном поражении скелета средней тяжести, травматическом и лучевом остеопорозе — 2–3 ЕД; при тяжелом системном поражении скелета — 5 ЕД.

Повторный курс проводят не ранее, чем через 2 месяца. Одновременно назначают **препараты кальция** внутрь.

Препараты парацитовидной железы

■ Терипаратид

Форстео (Forsteo)

Lilly Р-р для инъекций 250 мкг/мл:
шприц-ручка 3 мл (28 доз)

Рекомбинантный аналог паратиреоидного гормона (активный фрагмент эндогенного человеческого паратгормона) — основного регулятора обмена кальция и фосфора в костной ткани и почках. Восстанавливает плотность кости, стимулируя формирование костной ткани посредством прямого влияния

на остеобласты, опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками.

Показания

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде и лечение первичного остеопороза и остеопороза, обусловленного гипогонадизмом у мужчин.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкальциемия, тяжелая ХПН, метаболические заболевания костей (гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, лучевая терапия костей скелета в анамнезе, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе.

Осторожно назначают при мочекаменной болезни (в стадии обострения или недавно перенесенная); умеренно выраженной ХПН, гиповитаминозе D, при гипокальциемии, одновременном приеме сердечных гликозидов.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов в возрасте до 18 лет.

Побочные действия

Частые (более 10 %): боли в конечностях.

Менее частые (более 1 %): анемия, гиперхолестеринемия, депрессия, головная боль, головокружение, ишиас, сердцебиение, одышка, тошнота, рвота, повышенная потливость, мышечные судороги, общая слабость, боль в грудной клетке, астения.

Редко (менее 1 %): тахикардия, снижение АД, эмфизема, недержание мочи, полиурия, болезненные позывы к мочеиспусканию, эритема и раздражение в месте введения.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят в область бедра или живота в дозе 20 мкг 1 раз в день. Максимальная продолжительность лечения составляет 18 месяцев.

■ Паратиреоидный гормон

Преотакт (Preotact)

Nycomed

Порошок лиоф. для инъекций:
двухкамерный картридж 1,61 мг
(14 доз)

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон.

Показания

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде с высоким риском развития переломов.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкальциемия, тяжелая печеночная недостаточность, метаболические заболевания костей (гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, лучевая терапия костей скелета в анамнезе, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, мочекаменной болезни, одновременном приеме сердечных гликозидов.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диспепсия, запор, диарея, сердцебиение, головная боль, головокружение, слабость, астения, транзиторная гиперкальциемия, мышечные спазмы, боли в конечностях, в спине, реакции в месте инъекции, редко — боли в животе, нарушение вкуса, анорексия, гриппоподобные симптомы, гиперурикемия.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят в дозе 100 мкг 1 раз в сутки, максимальная длительность лечения — 24 месяца.

Бифосфонаты

Бифосфонаты (органические бифосфоновые кислоты — аналоги неорганического пирофосфата) связываются в костной ткани с кристаллами гидроксиапатита (кальция фосфата), способствуя укреплению костной ткани и препятствуя как ее росту, так и ее рассасыванию. Они избирательно подавляют активность остеокластов, уменьшают выраженность болевого синдрома при остеопорозе и метастатическом поражении костей. Применяемые у пациентов с костными метастазами и миеломной болезнью бифосфонаты снижают риск переломов, купируют болевой синдром, связанный с поражением костной ткани; при гиперкальциемии, связанной со злокачественными новообразованиями, они снижают уровень кальция в крови и клинические проявления гиперкальциемии.

В организме не метаболизируются.

Бифосфонаты различаются между собой активностью, профилем побочных эффектов и переносимостью, а также показаниями к применению. Наибольшей активностью обладают **золедроновая, ризедроновая и ибандроновая кислоты**, менее активны **аледроновая и памидроновая кислоты**, еще менее активны **клодроновая и этидроновая кислоты** (известно также, что неблагоприятное влияние этидроновой и клодроновой кислот на процесс минерализации костей может повысить риск переломов).

Бифосфонаты не применяют во время беременности, в период лактации и у детей. Использование бифосфонатов в клинической практике см. таблицу 82–3 и при описании каждого препарата.

■ Алендроновая кислота

| | |
|---|---|
| Линдрон (Lindron) <i>КРКА</i> | Таблетки 10 мг |
| Осталон (Ostalon) <i>Polfa</i> | Таблетки 70 мг |
| Остеотаб (Osteotab) <i>Pharmacare</i> | Таблетки 10 мг Таблетки 70 мг |
| Теванат (Tevanate) <i>Teva</i> | Таблетки 70 мг |
| Стронгос (Strongos) <i>Верофарм</i> | Таблетки 10 мг Таблетки 70 мг |
| Остеомакс (Osteomax) <i>Polpharma</i> | Таблетки 10 мг Таблетки 70 мг |
| Фосамакс (Fosamax) <i>Merck</i> | Таблетки 5 и 10 мг Once Weekly — таблетки 70 мг |

Показания

- Остеопороз в постменопаузе и стероидный.
- Болезнь Педжета (деформирующий остеит).
- Злокачественная гиперкальциемия (в качестве дополнительного средства).

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания пищевода (стриктуры, ахалазия), тяжелая почечная недостаточность, гипокальциемия, неспособность пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 мин.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Боли в животе, диспепсия, язва и эрозии пищевода, дисфагия, вздутие живота, запор или диарея,

метеоризм, головная боль, миалгия, снижение уровня кальция и фосфатов в крови, сыпь, экзема.

Взаимодействие с другими препаратами

НПВС усиливают гастротоксичность.

Интервал с приемом других лекарств должен составлять не менее 1 ч.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная доза для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин составляет 10 мг утром за 30 мин до приема пищи, не разжевывая. После приема следует в течение 30 мин не принимать горизонтальное положение. Таблетки по 70 мг принимают 1 раз в неделю.

Для профилактики постменопаузального остеопороза доза составляет 5 мг/сутки.

Для профилактики и лечения стероидного остеопороза назначают 5 мг/сутки (женщинам в постменопаузе, не получающим заместительной гормональной терапии — 10 мг/сутки).

При болезни Педжета назначают по 40 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев.

■ Алендроновая кислота + колекальциферол

| | |
|---|--|
| Фосаванс (Fosavance) <i>Merck</i> | Таблетки: Алендроновая кислота, 70 мг Колекальциферол, 70 мкг (2800 ME) |
|---|--|

Комбинированный препарат бифосфоната и витамина D₃.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения менопаузального остеопороза у женщин с риском гиповитаминоза D назначают по 1 таблетке 1 раз в неделю.

Таблица 82–3. Использование бифосфонатов в клинической практике

| | Остеопороз (в постменопаузе, стероидный) | Болезнь Педжета (деформирующий остеит) | Гиперкальциемия, связанная со злокачественными новообразованиями ¹ |
|----------------------|--|--|---|
| Алендронат натрия | + | + | + |
| Золедроновая кислота | + | + | + |
| Ибандроновая кислота | + | - | + |
| Клодроновая кислота | - | - | + |
| Памидроновая кислота | - | + | + |
| Ризедронат натрия | + | + | - |
| Тилудроновая кислота | - | + | - |
| Этидроновая кислота | + | + | - |

¹Возможна комбинация с кальцитонином.

■ Золедроновая кислота

Зомета (Zometa)

Novartis

Концентрат для приготовления раствора 4 мг/флакон 5 мл

Резорба (Resorba)

Фарм-Синтез

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 4 мг

Показания

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при тяжелом нарушении функции почек, печени и сердечной недостаточности.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Гриппоподобные симптомы, гипофосфатемия, усталость, жажда, вкусовые расстройства, тошнота, панцитопения, брадикардия, повышение уровня креатинина, *редко* — гипомагниемия, тромбоцитопения, головная боль, рвота, сыпь, зуд, конъюнктивит, боли в грудной клетке, реакции в месте введения.

Контроль

Концентрация в крови кальция, фосфатов и магния; функция почек.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят однократно 4 мг.

Акласта (Aclasta)

Novartis

Р-р для инфузии 50 мг/мл: флакон 100 мл

Показания

Постменопаузальный остеопороз, болезнь Педжета.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При постменопаузальном остеопорозе вводят в дозе 5 мг (1 флакон — 100 мл раствора) 1 раз в год, при болезни Педжета — однократно.

■ Ибандроновая кислота

Бондронат (Bondronat)

Roche

Таблетки 50 мг

Р-р для инфузии 1 мг/мл: флаконы 2 и 6 мл

Показания

- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.
- Метастатическое поражение костей (для снижения риска гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Опыт применения у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

При внутривенном введении: гриппоподобный синдром, снижение почечной экскреции кальция, снижение уровня кальция и фосфатов в крови, диспепсия, *редко* — аллергические реакции (бронхоспазм, ангионевротический отек).

При приеме внутрь: гипокальциемия, диспепсия.

Контроль

Концентрация в крови кальция, фосфатов и магния; функция почек.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды повышают риск развития гипокальциемии.

Одновременный прием с *НПВС* повышает риск нарушения функции почек.

Двухвалентные ионы *кальция, железа, магния и марганца* значительно снижают эффективность.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в течение 2 ч в разведении 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Доза у пациента с выраженной гиперкальциемией (более 3 ммоль/л) составляет 4 мг, максимальная разовая доза — 6 мг. При недостаточном эффекте возможна повторная инфузия препарата через 26 суток.

При умеренной гиперкальциемии (до 3 ммоль/л) разовая доза составляет 2 мг, при недостаточном эффекте введение повторяют через 18–19 суток.

Пациентам с остеолитическими метастазами рекомендуют назначать более низкие дозы, чем пациентам с гуморальной опухолевой гиперкальциемией.

Внутрь ▶

Назначают в дозе 50 мг 1 раз в сутки за 30 минут до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме воды). Таблетки запивают большим количеством воды, пациент не должен ложиться в течение 60 минут после приема препарата. Нельзя запивать минеральной водой с большим содержанием кальция.

Бонвива (Bonviva)

Roche

Таблетки 2,5 и 150 мг

Р-р для инъекций 1 мг/мл: шприц-тюбик 3 мл

Показание

Постменопаузальный остеопороз.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 2,5 мг 1 раз в день или 150 мг 1 раз в месяц. Таблетки по 150 мг принимают за 60 минут до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме воды). Таблетки запивают большим количеством воды в положении сидя или стоя. Нельзя запивать минеральной водой с большим содержанием кальция.

Внутривенно ▶

Вводят быстро (в течение 15–30 секунд) в дозе 3 мл 1 раз в 3 месяца.

■ Клодроновая кислота

Бонефос (Bonefos)

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| <i>Schering</i> | Капсулы 400 мг |
| | Таблетки 400 и 800 мг |
| | Р-р для инфузии 60 мг/мл: ампула 5 мл |

Показания

Остеолиз, остеопороз, болевой синдром и гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях и метастазировании.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, нарушение функции почек, протеинурия, повышение уровня креатинина, аллергические реакции, *редко* — увеличение активности щелочной фосфатазы, гипокальциемия (при превышении дозы).

Контроль

Концентрация в крови кальция и фосфатов; функция почек и печени; содержание лейкоцитов.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды повышают риск развития гипокальциемии.

Препараты кальция, железа и антациды снижают эффективность.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При выраженной гиперкальциемии и болях в костях вводят 3–5 мг/кг/сутки (обычно 300 мг) в течение 3–5 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь. Снижение уровня кальция в крови происходит через 2 дня, нормализация кальциемии — на 4 сутки; боли в костях исчезают через 1–2 дня.

Описана методика однократного введения 1,5 г внутривенно.

Внутрь ▶

При миеломной болезни назначают 1,6–2,4 г/сутки, раке молочной железы — 2,4–3,2 г/сутки с последующим снижением дозы до 1,6 г/сутки, раке предстательной железы — 1,6–3,2 г/сутки.

Дозу 1,6 г/сутки принимают на один прием, большую дозу делят на 2 приема.

■ Памидроновая кислота

Аредиа (Aredia)

| | |
|-----------------|--|
| <i>Novartis</i> | Порошок лиоф. для инфузии: флакон 15, 30, 60 и 90 мг |
|-----------------|--|

Памидронат медак (Pamidronate medac)

| | |
|--------------|--|
| <i>Medac</i> | Концентрат для инфузии: флаконы 15, 30, 60 и 90 мг |
|--------------|--|

Помега (Pomegara)

| | |
|--------------|--|
| <i>Omega</i> | Концентрат для инфузии: флаконы 60 и 90 мг |
|--------------|--|

Показания

- Гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях.
- Костные метастазы и миеломная болезнь (с целью обезболивания).
- Болезнь Педжета (деформирующий остеоит).
- Фиброзная остеодисплазия (симптоматическая терапия).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек (скорость инфузии снижают до 20 мг/ч), сердечной недостаточности, предшествующем лечении препаратами щитовидной железы (из-за риска развития гипокальциемии).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Часто — повышение температуры тела, гриппоподобные симптомы с недомоганием, ознобом, чувством усталости и приливами.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боли в животе, запор или диарея, нарушение печеночных функциональных тестов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боли в костях, артралгия, миалгия.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, парестезии, возбуждение, нарушение ориентации, бессонница или сонливость, *редко* — летаргия, *в отдельных случаях* — зрительные галлюцинации, судорожный статус.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия или гипертензия, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны системы крови: лимфоцитопения, *редко* — анемия, лейкопения, *в отдельных случаях* — тромбоцитопения.

Со стороны почек: гематурия, острая почечная недостаточность, повышение уровня мочевины и креатинина.

Другие: аллергические реакции (вплоть до анафилаксии), инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, герпетическая инфекция, конъюнктивит, увеит, склерит, снижение содержания в крови кальция (с тетанией), фосфатов, магния, гипокалиемия или гиперкалиемия, гипернатриемия, реакции в месте инъекции.

Контроль

Концентрация в крови кальция и фосфатов, функция почек при длительном курсе лечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Кальцитонин способствует снижению концентрации кальция в крови.

Несовместим с инфузионными средами, содержащими *кальций*.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (не более 60 мг/ч, или 1 мг/мин) в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы до концентрации 90 мг/250 мл.

Доза препарата зависит от концентрации кальция в крови (см. таблицу 82–4). Разовую дозу вводят в течение 2 ч на один или несколько приемов в течение 2–4 суток. Снижение уровня кальция в крови происходит обычно через 24–48 ч, нормализация уровня кальция — в течение 5–7 суток. При отсутствии эффекта курс можно повторить.

При метастазах и миеломной болезни вводят 90 мг в разведении не менее 500 мл инфузионного раствора в течение 4 ч через каждые 4 недели (при проведении противоопухолевой терапии через каждые 3 недели возможно проведение курсов лечения через каждые 3 недели).

При болезни Педжета вводят 30 мг/сутки в течение 4 ч на протяжении 3 суток (общая доза — 90 мг). Возможно повторение курса. Во избежание развития гипокальциемии одновременно назначают **препараты кальция и витамин D**.

Таблица 82–4. Дозировка памидроновой кислоты в зависимости от концентрации кальция в крови

| Концентрация кальция в крови, ммоль/л | Курсовая доза памидроновой кислоты |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| менее 3,0 | 15–30 |
| 3,0–3,5 | 30–60 |
| 3,5–4,0 | 90 |

■ Ризедроновая кислота

Актонель (Actonel)

Aventis

Таблетки 5 и 30 мг

Once Week — таблетки 35 мг

Показания

- Профилактика и лечение остеопороза в постменопаузе.
- Болезнь Педжета.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипокальциемия (до коррекции).

Осторожно назначают при нарушении прохождения пищи по пищеводу (ахалазия, стриктуры).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота, диарея или запор, поражение пищевода, дуоденит.

Другие: головная боль, боли в мышцах и костях, *редко* — глоссит, отеки, потеря веса, расстройство дыхания, бронхит, синусит, амблиопия, никтурия, сыпь, звон в ушах.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе (в т. ч. принимающих глюкокортикоиды) назначают 5 мг/сутки или 35 мг 1 раз в неделю.

При болезни Педжета назначают по 30 мг/сутки в течение 2 месяцев. При необходимости курс повторяют через 2 месяца.

■ Тилудроновая кислота

Скелид (Skelid)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 200 мг

Показания

Болезнь Педжета.

Противопоказания

Выраженная почечная недостаточность, ювенильная болезнь Педжета.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Боли в животе, тошнота, диарея, астения, головокружение, головная боль, кожные реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного применения с *индометацином*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 400 мг 1 раз в день в течение 12 недель, при необходимости через 6 месяцев курс повторяют.

■ Этидроновая кислота

Ксидифон (Xydifonum)

Мосхимфармпрепараты 20 % р-р внутрь: флакон
50 мл (для приготовления
2 % раствора)

Плеостат (Pleostat)

КРКА Таблетки 400 мг

Показания

- Болезнь Педжета.
- Патологическая оссификация позвонков со сдавлением спинного мозга.
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, гипервитаминозе D, гиперпаратиреозе.
- Остеопороз (в постменопаузе, если заместительная гормональная терапия неприемлема; стероидный).
Есть сообщения о возможности применения этидроната при мочекаменной болезни.

Противопоказания

Гипокальциемия, нарушение функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Металлический привкус во рту, тошнота, запор или диарея, боли в животе, нарушение функции почек. При болезни Педжета возможно усиление костных болей. Описаны также кожные реакции, переходящая гиперфосфатемия, головная боль, парестезии, периферическая нейропатия, нарушения со стороны системы крови (лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения).

Контроль

Общий анализ крови, креатинин, мочевина, концентрация в крови кальция и фосфата.

Взаимодействие с другими препаратами

При сочетании внутривенного введения препарата с нестероидными противовоспалительными средствами и сильными диуретиками может развиваться почечная недостаточность.

В течение 2 ч после приема препарата внутрь избегают сочетания с пищей (особенно с молочными продуктами) и антацидами, содержащими кальций, железо, магний или алюминий.

Дозировка и применение

Внутрь ►

При болезни Педжета назначают по 5 мг/кг 1 раз в день курсом до 6 месяцев. Дозу 10 мг/кг принимают до 3 месяцев, 20 мг/кг — в течение 30 дней (не следует превышать дозу 20 мг/кг). При необходимости курс повторяют через 3 месяца.

При патологической оссификации назначают 20 мг/кг/сутки в течение 2 недель, затем 10 мг/кг/сутки в течение 10 недель.

Для лечения и профилактики остеопороза назначают по 400 мг/сутки в течение 2 недель, затем принимают **препараты кальция** (500 мг/сутки элементарного кальция) в течение 76 дней.

Внутривенно ►

Этидронат динатрия для парентерального введения введен в клиническую практику в США в 1987 году.

Разводят препарат в не менее 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и проводят инфузию в течение 2 ч. Доза составляет 7,5 мг/кг/сутки, курс лечения — 5–7 дней, после чего продолжают прием препарата внутрь в дозе 20 мг/кг/сутки в течение 30 дней.

Цинакальцет

■ Цинакальцет

Мимпара (Mimpara)

Amgen Таблетки 30, 60 и 90 мг

Кальцимитетическое средство, повышает чувствительность кальций-чувствительных рецепторов к содержанию внеклеточного кальция и вызывает снижение выработки паратгормона в течение нескольких часов. Таким образом, снижает уровень паратгормона в крови и улучшает нарушенный кальций-фосфатный метаболизм.

Показания

- Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с ХПН, находящихся на диализе (при неэффективности бифосфонатов и препаратов витамина D; не рекомендован для рутинного применения).
- Гиперкальциемия при раке паращитовидной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипокальциемия, печеночная недостаточность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Тошнота, рвота, анорексия, головокружение, парестезии, астения, миалгия, гипокальциемия, снижение уровня тестостерона, сыпь, *редко* — судороги.

Контроль

Уровень кальция до начала лечения и через 1 неделю от начала лечения, затем 1 раз в месяц (при вторичном гиперпаратиреозе вследствие ХПН) или 1 раз в 2–3 месяца

Взаимодействие с другими препаратами

Подавляет активность ферментов системы цитохрома P4502D6; избегают одновременного применения с *флекаинидом*, *тиоридазином* и *трициклическими антидепрессантами*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При вторичном гиперпаратиреозе начальная доза составляет 30 мг 1 раз в день. Через 2–4 недели дозу повышают в зависимости от эффекта до максимальной дозы 180 мг/сут. При появлении симптомов гипокальциемии дозу не повышают до исчезновения симптомов.

При гиперкальциемии на фоне рака паращитовидной железы назначают в начальной дозе по 30 мг 2 раза в день, затем через 2–4 недели дозу меняют в зависимости от эффекта и переносимости. Максимальная доза по 90 мг 4 раза в день.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

■ Ралоксифен

Эвиста (Evista)

Lilly

Таблетки 60 мг

Действуя как агонист на нерепродуктивные ткани и как антагонист — на репродуктивные, ралоксифен нормализует процессы костной резорбции в постменопаузе и снижает потерю кальция через почки. Таким образом, уменьшает число переломов позвоночника, но не внепозвоночных переломов. Кроме того, благоприятно влияет на липидный обмен.

Не вызывает пролиферации эндометрия, увеличения размеров матки, кровянистых выделений и гиперплазии молочных желез. Не предотвращает развитие вегетативных климактерических симптомов.

Показания

Лечение менопаузального остеопороза (препарат 2-го ряда).

Не рекомендуют одновременно проводить заместительную гормональную терапию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тромбофилия, тромбозы (в т. ч. в анамнезе), длительная иммобилизация, печеночная недостаточность, выраженное нарушение функции почек, рак эндометрия. Производитель рекомендует избегать применения при раке молочной железы.

Показаний для применения у женщин в пременопаузе нет.

Побочные действия

Тромбоз глубоких вен, тромбозы, осложнения (риск выше в первые 4 месяца лечения), вазодилатация (в первые 6 месяцев лечения), приливы, болезненные спазмы ног, периферические отеки, редко — артериальная гипертензия, головная боль.

Предупреждение

При подготовке к плановому оперативному вмешательству препарат следует отменить не позже чем за 72 ч. Возобновляют лечение только после полного восстановления двигательной активности пациента.

Взаимодействие с другими препаратами

Снижает эффективность непрямых антикоагулянтов.

Данные об одновременном применении эстрогенов и ралоксифена отсутствуют.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 60 мг 1 раз в день в течение длительного времени (следует одновременно назначить препараты кальция).

Стронция ранелат

Бивалос (Bivalos)

Servier

Порошок для суспензии внутрь: саше 2 г

Синтетический препарат стронция, стимулирует образование кости и подавляет резорбцию костной ткани.

Показания

Постменопаузальный остеопороз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения при нарушении функции почек не установлена (не рекомендуют при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

Осторожно назначают при высоком риске тромбозов и эмболических осложнений.

Побочные действия

Тошнота, диарея, головная боль, раздражение кожи.

Взаимодействие с другими препаратами

Употребление молока или препаратов кальция должно разделяться с приемом препарата интервалом не менее 2 ч.

Антациды рекомендуют принимать не ранее 2 ч после приема препарата.

При назначении тетрациклинов или хинолонов ранелат стронция рекомендуют отменить.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают содержимое 1 пакета 1 раз в день перед сном.

Другие средства для профилактики и лечения остеопороза

■ Оссеин-гидроапатитный комплекс

Остеогенон (Osteogenon)

| | |
|---------------------|---|
| <i>Pierre Fabre</i> | Таблетки: |
| | Оссеин 291 мг |
| | Гидроксиапатит 444 мг, в т. ч. кальция 178 мг |
| | фосфора 82 мг |

Препарат из костей крупного рогатого скота. Стимулирует остеобласты и тормозит действие остеокластов; органический компонент препарата содержит локальные регуляторы ремоделирования костной ткани, которые активизируют процесс костеобразования и тормозят резорбцию.

Остеогенон содержит все необходимые компоненты для синтеза костной ткани.

Показания

Профилактика и лечение остеопороза, коррекция нарушений кальций-фосфорного обмена во время беременности и в период лактации, ускорение консолидации переломов костей.

Противопоказания

Гиперкальциемия, выраженная гиперкальциурия.

Побочные действия

При применении в рекомендуемых дозах побочные действия развиваются в единичных случаях. Описано развитие жжения в области сердца и умеренной диареи, а также аллергической сыпи. О случаях передозировки не сообщалось. При нарушении функции почек избегают длительного применения высоких доз.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При остеопорозе назначают по 2–4 таблетки 2 раза в день в течение длительного времени (до 12 месяцев и более), по другим показаниям — по 1–2 таблетки/сутки.

Средства для коррекции метаболизма хрящевой ткани (хондропротекторы)

Тяжелое поражение суставов является следствием не просто «старения» хряща, но результатом активных патологических процессов в хряще и субхондральной ткани. Для лечения применяют НПВС, глюкокортикостероиды внутрисуставно (при выраженном синовите, при этом они оказывают только обезболивающий и проти-

воспалительный эффекты). Специальная группа лекарственных средств для патогенетического лечения поражения суставов — хондропротекторы. Существует мнение, что эту группу препаратов следует называть медленно действующими симптоматическими средствами, так как они способны постепенно уменьшать болевой синдром, улучшать функциональное состояние сустава, однако абсолютные доказательства их хондропротективного действия до сих пор отсутствуют.

Основные элементы этих препаратов — естественные вещества хрящевой ткани и матрикса хондроитин сульфат и глюкозамин.

■ Глюкозамин

Аминоартрин (Aminoartrin)

| | |
|--|-----------------|
| <i>Московская фармацевтическая фабрика</i> | Таблетки 300 мг |
|--|-----------------|

Глюкозамина сульфат (Glucosamine Sulfate 750)

| | |
|-----------------|-----------------|
| <i>Unipharm</i> | Таблетки 750 мг |
|-----------------|-----------------|

Дона (Dona)

| | |
|------------|---|
| <i>CSC</i> | Порошок для приема внутрь: дозированный пакет 1,5 г |
| | Р-р для инъекций 400 мг/ампула 2 мл |

Фармаскин ТК (Pharmaskin TGC)

| | |
|-----------------------|----------------------------------|
| <i>Licht Far East</i> | 8 % крем в тубах 15, 100 и 250 г |
|-----------------------|----------------------------------|

Эльбона (Elbona)

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| <i>Эллара</i> | Р-р для инъекций 400 мг/ампула 2 мл |
|---------------|-------------------------------------|

Восполняет дефицит глюкозамина и стимулирует синтез протеогликанов. Нормализует обмен кальция в костной ткани, тормозит дегенеративные изменения суставов, способствует купированию болевого синдрома.

Показания

Остеoarthritis, остеохондроз, спондилез, остеомаляция надколенника, лопаточно-плечевой периартрит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, фенилкетонурия.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Гастралгия, метеоризм, диарея или запор, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Замедляет всасывание *полусинтетических пенициллинов и хлорамфеникола (левомецитина)*, усиливает — *тетрациклинов*.

Совместим с *НПВС и глюкокортикоидами*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Глюкозамина сульфат назначают по 750 мг 2 раза в день (1500 мг в сутки). Стойкий эффект наблюдается через 6 месяцев лечения.

Аминоартрин назначают по 2 таблетки (600 мг) 3 раза в день (1800 мг в сутки).

Содержимое пакета Дона растворяют в 200 мл воды и принимают 1 раз в день в течение 6 недель. Перерыв между курсами должен составлять 2 месяца.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно по 400 мг 3 раза в неделю в течение 4–6 недель.

Местно ▶

Наносят тонким слоем 2 раза в день в течение 4 недель (даже после стихания боли).

■ Хондроитин сульфат

Мукосат (Mucosat)

Белмедпрепараты Р-р для инъекций 200 мг/ампула 2 мл

Структум (Structum)

Pierre Fabre Капсулы 250 и 500 мг

Хондроитин сульфат (Chondroitin sulfate)

Многие производители Таблетки и капсулы 250 мг
5 % мазь в тубах 30 и 50 г

Хондроксид (Chondroxidum)

Нижфарм Таблетки 250 мг
5 % мазь в тубах 30 и 50 г
5 % гель в тубах 20, 25, 30, 35 и 40 г

Хондролон (Chondrolonum)

Микроген Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 100 мг

Хондромед (Chondromed)

Лекфарм Таблетки 250 мг

Хонсурид (Chonsurid)

Самсон-Мед Порошок для приготовления
наружного раствора: флакон 50 мг

Высокомолекулярный полисахарид, выступает в качестве смазки суставных поверхностей, участвует в формировании костной и хрящевой ткани. Препятствует дегенеративным изменениям хрящевой ткани, снижает резорбцию костной ткани и потерю кальция, оказывает, кроме того, анальгезирующее и противовоспалительное действие.

Показания

Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, первичный артроз, остеоартроз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при склонности к кровотечениям и тромбофлебитах.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (грудное вскармливание на время лечения рекомендуют прекратить).

Побочные действия

Гастралгия, диарея или запор, отек век и нижних конечностей, алопеция, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 15 лет в дозе 1 г/сут, длительность лечения — 6 месяцев.

У детей до 1 года суточная доза составляет 250 мг, 1–5 лет — 500 мг, старше 5 лет — 500–750 мг.

Некоторые производители не рекомендуют применять препарат у детей (безопасность применения не установлена).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно по 1 мл через день, при хорошей переносимости с 4-й инъекции дозу повышают до 2 мл. Курс лечения — 25–35 инъекций, повторяют его через 6 месяцев.

Местно ▶

Наносят тонким слоем 2–3 раза в день в течение 2–3 недель.

■ Хондроитин сульфат + глюкозамин

Арта (Artra)

Unipharm Таблетки:
Хондроитин сульфат, 500 мг
Глюкозамина HCl, 500 мг

Кондрона (Kondronova)

Rapasea Капсулы:
Хондроитин сульфат, 200 мг
Глюкозамина сульфат, 250 мг
Мазь в тубах 10 30 и 50 г — в 1 г:
Хондроитин сульфат, 50 мг
Глюкозамина сульфат, 25 мг

Терафлекс (Theraflex)

Sagmel Капсулы:
Хондроитин сульфат, 400 мг
Глюкозамина сульфат, 500 мг

Адванс — капсулы:
Хондроитин сульфат, 200 мг
Глюкозамина HCl, 250 мг
Ибупрофен, 100 мг

Хондрозамин (Chondrosamine)

Минскинтеркапс Капсулы:
Хондроитин сульфат, 200 мг
Глюкозамина HCl, 250 мг

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Арта: взрослым и детям старше 15 лет назначают по 1 таблетке 2 раза в день в течение первых трех недель, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих недель и месяцев. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 6 месяцев.

Кондрона: взрослым по 2 капсулы 2–3 раза в сутки в течение 1–2 месяцев.

Терафлекс: по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 недель, затем 2 раза в сутки в течение 2 месяцев. Перерыв между курсами составляет обычно 3 месяца.

Терафлекс адванс: взрослым и подросткам старше 12 лет по 2 капсулы 2–3 раза в день не дольше 20 суток.

Хондрозамин: взрослым и подросткам старше 12 лет — по 2 капсулы 2–4 раза в день, через месяц

лечения можно уменьшить дозу до 2 капсул 1–2 раза в сутки. Продолжительность курса — 1–1,5 месяца. Суточная доза хондроитина у детей старше 5 лет составляет 500–750 мг.

Мазь Кондророва ▶

Наносят тонким слоем на неповрежденную кожу над участком поражения, втирая до впитывания в течение 2–3 мин. Длительность применения — от 2 недель до 4 месяцев.

■ Диацереин

Артродарин (Artrodarin)

TRB Pharma Капсулы 50 мг

Антрахидиноновое производное, в больших дозах сам диацереин и его активный метаболит реин оказывают противовоспалительное действие за счет ингибирования синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-1β и уменьшения количества рецепторов ИЛ-1 на клетках.

Показания

Остеоартрит, остеоартроз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 15 лет.

Побочные действия

Диарея, боли в эпигастрии, тошнота, рвота (обычно проходят при продолжении приема). Возможно усиление симптомов энтероколита у пациентов, получающих антибиотики или химиотерапию.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуют начинать лечение с 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, затем принимают по 50 мг 2 раза в день в течение не менее 6 месяцев.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мг/мл) суточная доза составляет 50 мг/сут.

■ Хондроитин сульфат + диклофенак

Хондроарт (Chondroart)

Белмедпрепараты Мазь в тубах 15 и 25 г – в 1 г: Хондроитин сульфат, 50 мг Диклофенак, 50 мг

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят 2–3 раза в день на область пораженного сустава из расчета 1–2 г на 100–200 см² кожи. Столбик мази высотой 1 см соответствует 0,3 г.

Другие хондропротекторы

Алфлутоп (Alflutop)

Rompharm Р-р для инъекций: ампула 1 мл

Экстракт из морских организмов. Содержит мукополисахариды, хондроитин сульфат, аминокислоты, пептиды и микроэлементы. Угнетает активность гиалуронидазы, предотвращает разрушение и стимулирует процессы восстановления ткани суставного хряща, нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты.

Показания

Дегенеративные процессы в суставах, травматические дизостозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Реакции в месте инъекции, миалгия, при внутрисуставном введении — усиление болей в суставе.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят по 1 мл 1 раз в сутки в течение 20 дней.

Внутрисуставно ▶

Назначают по 1–2 мл в каждый пораженный сустав 1 раз в 3–4 дня, всего на курс 5–6 введений, после чего назначают препарат внутримышечно.

Курс лечения повторяют через 6 месяцев.

Зинаксин (Zinaxin)

Ferrosan Капсулы 225 мг

Экстракт корневища имбиря аптечного и корневища калгана китайского, оказывает противовоспалительное действие. Имеется также биологически активная добавка **Зинаксин с глюкозамином**, содержащая экстракт корневища имбиря и глюкозамина сульфат (500 мг в капсуле).

Показания

Остеоартроз (в составе комплексной терапии) — назначают с целью облегчения болевого синдрома и восстановления подвижности суставов.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не назначают во время беременности и в период лактации, а также детям младше 12 лет.

Побочные действия

Аллергические реакции, диспепсия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 капсуле 1–2 раза в день.

Пиаскледин 300 (Piascledin 300)

CSC

Капсулы 300 мг

Препарат растительного происхождения, содержит неомыляемые соединения масла авокадо (100 мг) и сои (200 мг). Регулирует обмен в хрящевой и костной ткани, способствует замедлению развития дегенеративного процесса в хрящевой ткани суставов, обладает симптоматическим противовоспалительным и анальгезирующим действием на суставы и восстанавливает двигательную функцию суставов.

Показания

Артроз (в составе комплексной терапии), остеоартроз I–III стадии различной локализации (артроз коленных, тазобедренных, мелких суставов, межпозвоночный остеохондроз, плечелопаточный периартрит).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 1 капсуле 1 раз в день утром во время еды. Курс лечения — 6 месяцев.

Румалон (Rumalon)

Ферейн

Р-р для инъекций: ампула 1 и 2 мл

Экстракт хрящей и костного мозга молодых телят. Усиливает биосинтез сульфатированных полисахаридов и стимулирует процесс регенерации хрящевой ткани, тормозит катаболические процессы в хрящах.

Показания

Дегенеративные процессы в суставах: артроз, спондилез и спондилоартроз, менископатия, хондромалиция надколенника.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Редко — аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят в 1-й день лечения 0,3 мл, во 2-й — 0,5 мл, затем назначают по 1 мл 3 раза в неделю в течение 5–6 недель. Курс повторяют 2–4 раза в год.

Глава 83

Средства для лечения подагры

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена и накоплением в организме мочевой кислоты. Она проявляется повторными приступами острого артрита, развитием кристалл-индуцированного синовита и отложением мочевой кислоты в организме.

Выделяют средства, применяемые для купирования острых приступов подагры и препараты для длительного лечения подагры.

Средства для купирования острого приступа подагры

Для купирования острого приступа подагрического артрита применяют некоторые НПВС: **диклофенак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, индометацин, сулиндак, пироксикам или эторикоксиб** (см. стр. 21). Избегают приема **аспирина** и препаратов, содержащих салицилаты (они замедляют выведение мочевой кислоты).

При неэффективности НПВС или наличии противопоказаний к их применению обычно используют **колхицин**. При подагрическом поражении одного крупного сустава эффективно внутрисуставное введение **глюкокортикоидов** (см. стр. 565). В упорных случаях глюкокортикоиды назначают системно.

■ Колхицин

Колхикум-дисперт (Colchicum-dispert)

Solvay

Таблетки 0,5 мг

Алкалоид клубней безвременника великолепного, оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие при остром приступе подагры. Действие обусловлено уменьшением высвобождения из нейтрофилов лизосомальных ферментов, снижением образования лактата, стабилизацией pH межклеточной жидкости и ограничением кристаллизации мочевой кислоты.

Показания

- Острый приступ подагры (лечение и профилактика).
- Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, печени, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и в пожилом возрасте.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ (чаще всего): диарея, тошнота, рвота, боли в животе, *при применении больших доз* — диарея, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны системы крови (редко): лейкопения, в *исключительных случаях* — гипопластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Другие: мионейропатия, изменения со стороны кожи и алопеция.

Контроль

Общий анализ крови (при снижении количества лейкоцитов менее 3000/мм³ и тромбоцитов менее 100 000/мм³ лечение прекращают); кал на скрытую кровь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При остром приступе подагры принимают 1 мг, затем по 0,5–1,5 мг через каждые 1–2 ч до купирования острой боли. Максимальная суточная доза — 8 мг. Повторное лечение острого приступа можно проводить не ранее, чем через 3 дня.

Для профилактики острых приступов подагры в первые несколько месяцев лечения урикозурическими препаратами принимают по 0,5–1,5 мг 1 раз в день или через день, как правило, в течение 3 месяцев.

При периодической болезни принимают 0,5–2 мг/сутки в течение длительного времени (5 лет и более).

Средства для профилактического лечения подагры

Противоподагрическая терапия направлена на нормализацию пуринового обмена и снижение уровня мочевой кислоты в крови. Она включает в себя комплекс немедикаментозных мероприятий (диета, снижение массы тела, отказ от приема алкоголя) и лекарственную терапию.

Внимание! Средства для профилактического лечения подагры не назначают во время острого приступа подагры, так как они сами могут спровоцировать развитие приступа.

Средства для профилактического лечения подагры разделяют на 3 группы:

- урикостатики (средства, снижающие синтез мочевой кислоты): **аллопуринол**, **расбуриказа**. Оба эти средства эффективны при гиперурикемии, вызванной противоопухолевой терапией, напри-

мер, в гематологической практике. В 2009 году в США для длительного лечения подагры разрешено к применению новое средство **фебуксостат**;

- урикозурические средства (увеличивающие экскрецию мочевой кислоты с мочой): **пробенецид**, **сульфинпиразон** (антуран) — в настоящее время практически вытеснены из клинической практики;
- комбинированные препараты: **аллопуринол + бензбромарон**.

В первые 3 месяца профилактического лечения рекомендуют одновременно принимать **колхицин** или **НПВС**.

■ Аллопуринол

Аллопуринол (Allopurinol)

Многие производители Таблетки 100 и 300 мг

Аллупол (Allupol)

Polfa Таблетки 100 мг

Пуринол (Purinol)

Merckle Таблетки 100 и 300 мг

Ингибирует ксантиноксидазу, нарушает превращение гипоксантина в ксантин и ксантина — в мочевую кислоту, снижает уровень уратов в крови и предотвращает их отложение в тканях, в т. ч. в почках. Снижает выведение с мочой мочевой кислоты и увеличивает — ксантина и гипоксантина.

Показания

Гиперурикемия: первичная и вторичная подагра (может применяться как при сниженной, так и повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой), мочекаменная болезнь с образованием мочекислых конкрементов, заболевания с повышенным распадом пуринов (гемобластомы, проведение противоопухолевой терапии, терапия глюкокортикоидами); злокачественные новообразования и нарушение пуринового обмена у детей.

Не применяют при бессимптомной гиперурикемии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, преходящее повышение активности печеночных ферментов в крови, *редко* — гепатит, в *исключительных случаях* — стоматит, стеаторея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко): артериальная гипертензия, брадикардия.

Со стороны ЦНС (редко): слабость, утомляемость,

головокружение, атаксия, сонливость, депрессия, кома, парестезии, парезы, нейропатия, судороги, нарушение зрения, катаракта, изменение вкуса.

Со стороны системы крови (в отдельных случаях): тромбоцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения (чаще при нарушении функции почек).

Со стороны выделительной системы: нефрит, отеки, уремия, гематурия.

Другие: бесплодие, импотенция, гинекомастия, сахарный диабет, гиперлипидемия, аллергические реакции, алопеция, фурункулез, обесцвечивание волос.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение аллопуринола и *каптоприла* повышает риск развития реакций гиперчувствительности, аллопуринола и *ампициллина* — сыпи (описаны 2 случая развития тяжелого эпидермального некролиза).

Соли алюминия снижают всасывание аллопуринола.

Аллопуринол в дозе 600 мг/сутки снижает выведение *теофиллина*, повышает его концентрацию в крови и повышает риск развития токсичности.

Аллопуринол может повысить действие некоторых *непрямых антикоагулянтов* (но не *варфарина*).

Прием внутрь тиопуринов (*азатиоприна* и *меркаптопурина*) на фоне лечения аллопуринолом требует снижения их дозы на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ (подобный эффект не отмечен при парентеральном введении меркаптопурина).

Аллопуринол усиливает угнетение функции костного мозга, вызываемого *циклофосфамидом*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 100–200 мг/сутки, при подагре средней тяжести — 300–600 мг/сутки, тяжелой степени — 700–900 мг/сутки; дозу более 300 мг/сутки делят на несколько приемов (для уменьшения реакции со стороны ЖКТ). При нарушении функции почек начальная доза составляет 100 мг/сутки.

Детям младше 15 лет назначают 20 мг/кг/сутки (не более 400 мг).

Пожилым пациентам дозу рекомендуют снижать.

■ Аллопуринол + бензбромарон

Алломарон (Allomaron)

Aventis

Таблетки:

Аллопуринол, 100 мг

Бензбромарон, 20 мг

Комбинированный препарат для лечения подагры, оказывает действие как за счет снижения синтеза мочевой кислоты в организме (аллопуринол), так и за счет усиления ее выведения с мочой (бензбромарон).

Показания

Гиперурикемия любого генеза.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, гемохроматоз.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей младше 14 лет.

Побочные действия

См. *Аллопуринол*.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает эффект *азатиоприна* и *меркаптопурина*, антикоагуляционный эффект *непрямых антикоагулянтов*, удлиняет действие *хлорпропамида*.

Салуретики (фуросемид, этакриновая кислота) снижают эффект алломарона.

При лечении *препаратами железа* отмечается усиленное отложение железа в печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — по 1 таблетке 1 раз в день. При необходимости дозу повышают до 2–3 таблеток в сутки.

■ Расбуриказа

Фастуртек (Fasturtec)

Sanofi-Synthelabo Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1,5 и 7,5 мг

Рекомбинантная ураткиназа (уратоксидаза), способствует превращению мочевой кислоты в аллантоин.

Показания

Профилактика и лечение острой гиперурикемии, связанной с проведением химиотерапии (обычно в гематологической практике).

Противопоказания

Предрасположенность к развитию гемолитической анемии, связанной с дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Лихорадка, тошнота, рвота, *редко* — диарея, головная боль, аллергические реакции, гемолитическая анемия.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят 0,2 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней.

■ Фебуксостат

Улорик (Uloric)

Takeda

Таблетки 40 и 80 мг

Непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, уменьшает синтез мочевой кислоты. В исследовании FACT (2005) фебуксостат в дозах 80 и 120 мг/сутки оказался эффективнее фиксированной дозы аллопуринола 300 мг/сутки в снижении уровня гиперурикемии и поддержании его стабильного уровня у больных подагрой.

Показания

Профилактическое лечение подагры (не предназначен для лечения бессимптомной гиперурикемии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют одновременно с *азатиоприном*, *меркаптопурином* и *теофиллином*.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Тошнота, сыпь, артралгия, *редко* — повышение активности в крови печеночных ферментов.

В клинических исследованиях отмечен повышенный риск развития сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт, по сравнению с аллопуринолом.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в начальной дозе 40 мг 1 раз в сутки, при недостижении целевого значения уровня мочевой кислоты в крови дозу повышают до 80 мг 1 раз в сутки.

При умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности корректировать дозу нет необходимости.

Глава 84

Базисные средства для лечения ревматических заболеваний

При ревматических заболеваниях широко применяют **нестероидные противовоспалительные средства** (НПВС; см. стр. 21), однако они оказывают преимущественно симптоматическое действие. Для купирования воспаления в суставах и снижения скорости деструкции суставов назначают **глюкокортикоиды** (см. стр. 565). Они особенно показаны при недостаточном эффекте НПВС или противопоказаниях к их применению.

Базисные (так называемые «модифицирующие болезнь») средства — это лекарственные средства, которые существенно влияют на основные патогенетические факторы ревматоидного артрита, а также на его течение и прогрессирование. Их применяют для подавления воспаления и прогрессирования эрозивно-деструктивных процессов в суставах и уменьшения системных проявлений заболеваний. Своевременно начатая базисная терапия позволяет добиться улучшения качества и продолжительности жизни больных ревматоидным артритом. В последнее десятилетие модифицирующее противоревматическое лечение получило все большее распространение в качестве лечения первого ряда (одновременно с НПВС и глюкокортикоидами), так как у большинства пациентов поражение суставов происходит в первые 2 года. Установлено, что позднее применение базисных средств (через 3–6 месяцев от начала заболевания) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии этими средствами.

В отличие от НПВС и глюкокортикоидов, терапевтическое действие базисных средств развивается через несколько месяцев лечения. Проявление клинического эффекта позволяет снизить дозу применяемых НПВС и глюкокортикоидов. Эффект от применения базисных средств сохраняется после их отмены, однако обычно рекомендуют их длительный прием (в течение нескольких лет, нередко пожизненно).

«Золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита считают **метотрексат** (смотри стр. 843); в менее тяжелых случаях используют **сульфасалазин** (стр. 467) или **аминохинолины**. При отсутствии эффекта от монотерапии можно назначить комбинированное лечение: метотрексат + циклоспорин или метотрексат + сульфасалазин + гидроксихинолин. В качестве базисного препарата 2-го ряда у больных ревматоидным артритом все чаще используют **лефлуноמיד**. Эффективными препаратами при ревматоидном артрите считают также **препараты золота**,

однако они часто вызывают тяжелые побочные действия и в настоящее время их применение ограничено. Препараты золота назначают в качестве препаратов 2-го ряда при неэффективности или непереносимости метотрексата и лефлуномида, а также при псориатическом артрите.

Широко используемый раньше для лечения ревматоидного артрита **пеницилламин** (см. стр. 940) в настоящее время считают менее эффективным. Полагают, что он не способен затормозить прогрессирование эрозивно-деструктивных изменений в пораженных суставах, при этом вызывает много побочных действий.

К новым противоревматическим препаратам относят антицитоклиновые биологические средства — **антагонисты фактора некроза опухоли**.

При некоторых ревматических заболеваниях (особенно при наличии тяжелых внесуставных поражений), системных васкулитах и системной красной волчанке используют другие **иммунодепрессанты** (**азатиоприн**, **циклоспорин**, **γ-глутамил-триптофан** [тимодепрессин]; смотри стр. 801) и цитотоксические средства (например, **циклофосфамид**, стр. 835).

Лефлуномид

Арава (Arava)

Arava

Таблетки 10, 20 и 100 мг

Производное изоксазола, оказывает антипролиферативное действие за счет ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы — внутриклеточного фермента, необходимого для синтеза пиримидинов. Терапевтический эффект при ревматоидном артрите развивается через 4–6 недель и длится до 4–6 месяцев. По силе сравним с метотрексатом и сульфасалазином.

Активный метаболит лефлуномида участвует в энтерогепатической циркуляции и сохраняется в организме в течение длительного времени (до 2 лет).

Внимание! При применении лефлуномида описано развитие тяжелых гепатотоксических реакций, которые могут стать причиной смерти. При появлении первых признаков поражения печени препарат следует немедленно отменить.

При развитии тяжелых побочных реакций препарат отменяют и назначают внутрь **холестирамин** по 8 г 3 раза в день в течение 11 суток или **активированный уголь** по 50 г 4 раза в день в течение 11 суток.

Показания

Активный ревматоидный артрит средней и тяжелой степени.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженный иммунодефицит (в т. ч. ВИЧ-инфекция), серьезные инфекции

(в т. ч. туберкулез в анамнезе), нарушение функции печени, тяжелая гипопропротеинемия.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, нарушении кроветворения (избегают применять при выраженной миелосупрессии, если только она не вызвана ревматоидным артритом), недавнем применении гепатотоксических и миелотоксических средств (одновременное применение противопоказано). Все время лечения рекомендуют избегать приема алкоголя и проводить вакцинацию живыми вакцинами.

Не применяют во время беременности и в период лактации. До начала лечения следует исключить беременность, все время лечения следует соблюдать надежную контрацепцию (женщинам — не менее 2 лет, мужчинам — не менее 3 месяцев).

Перед переходом на прием другого иммунодепрессанта (например, метотрексата) или перед планируемой беременностью рекомендуют провести удаление лефлуномида при помощи **холестирамина** или **активированного угля** (см. выше).

Безопасность и эффективность применения у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, анорексия, мукозит, боли в животе, потеря веса, *редко* — нарушение функции печени (от повышения активности в крови печеночных трансаминаз у 5 % пациентов до развития гепатоцеллюлярного некроза в 0,02–0,04 % случаев).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны ЦНС: головная боль, слабость, астения, парестезии.

Со стороны системы крови: лейкопения, *редко* — тромбоцитопения, анемия, эозинофилия, панцитопения, *очень редко* — агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ (редко): гиперлипидемия, гипокалиемия, гипохлоремия.

Другие: тендовагинит, алопеция, экзема, сухость кожи, сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона.

Контроль

- Общий анализ крови (включая подсчет лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов) до начала лечения, 1 раз в 2 недели в первые 6 месяцев лечения, затем 1 раз в 8 недель.
- Функция печени до лечения, ежемесячно в первые 6 месяцев лечения, затем 1 раз в 2 месяца.
- Артериальное давление.

Взаимодействие с другими препаратами

Лефлуномид является ингибитором фермента CYP2C9 системы цитохрома и теоретически может усилить действие *варфарина*.

Рифампицин может повысить концентрацию в крови активного метаболита лефлуномида на 40 % (требуется коррекция дозы лефлуномида).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Начальная доза составляет 100 мг 1 раз в день в течение 3 суток, затем переходят на поддерживающую дозу 10–20 мг 1 раз в день в течение 6–12 месяцев. С целью снижения риска развития побочных действий в период насыщения можно начать прием с суточной дозы 10–20 мг (в комбинации с небольшими дозами *глюкокортикоидов*).

Аминохинолины

Противомалярийные препараты, оказывают также иммунодепрессивное действие, стабилизируют мембраны, связывают свободные радикалы, за счет связывания нуклеиновых кислот оказывают цитотоксическое действие.

Показания

Активный ревматоидный артрит (включая ювенильный), системная красная волчанка, фотодерматоз.

Применение при малярии см. стр. 756.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и печени, порфирия, сердечная недостаточность, болезни крови, нервной системы, псориаз, заболевания сетчатки и роговицы.

Осторожно назначают при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы, эпилепсии, ретинопатии и алкоголизме.

Не применяют во время беременности и в период лактации (*хлорохин* назначают для лечения малярии во время беременности и в период лактации).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: беспокойство, атаксия, раздражительность, головная боль, головокружение, шум в ушах, нистагм, судороги.

Со стороны органов зрения: нарушение аккомодации, отек роговицы, пигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, скотома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, нарушение сердечной проводимости.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Со стороны системы крови: апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы).

Другие: снижение веса, алопеция, фотосенсибилизация, дерматиты, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови, наблюдение офтальмолога.

■ Хлорохин (хингамин)

Делагил (Delagil)

ICN

Таблетки 250 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

При ревматоидном артрите назначают взрослым по 250 мг 2 раза в день в течение 7 суток, затем по 250 мг/сутки в течение 12 месяцев.

При системной красной волчанке доза для взрослых составляет 250–500 мг/сутки, при фотодерматозе — 250 мг/сутки в течение недели, затем ежедневно 500–750 мг.

Доза для детей составляет до 3 мг/кг/сутки.

■ Гидроксихлорохин

Плаквенил (Plaquenil)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 200 мг

Дозировка и применение

Внутри ▶

При ревматоидном артрите, системной красной волчанке и коллагенозах назначают взрослым по 200 мг 2 раза в день.

Доза для детей составляет до 6,5 мг/кг/сутки (не выше 400 мг).

Препараты золота

Ранее полагали, что соли золота действуют за счет снижения активности макрофагов, в новых исследованиях было показано, что соли золота влияют на иммунную систему путем регулирования экспрессии генов и последующего синтеза белка. У одной трети пациентов отмечен выраженный клинический эффект, у второй трети этот эффект скромнее, а еще у одной трети пациентов развиваются побочные действия, которые требуют прекращения лечения.

Наибольший эффект от применения препаратов золота достигается на ранних стадиях заболевания. Они менее активны в отношении серонегативного ревматоидного артрита.

Препараты золота применяют парентерально (*ауротиомалат натрия*) или внутрь (*ауранофин*).

Показания

Активный прогрессирующий ревматоидный артрит, псориатический артрит, синдром Фелти.

Противопоказания

Гиперчувствительность, поливалентная аллергия, нарушение гемопоэза, тяжелое поражение почек, порфирия, активный туберкулез легких, фиброз легких, коллагенозы (системная красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит), эксфолиативный дерматит, язвенный колит, осложненный сахарный диабет.

Не применяют во время беременности, в период лактации. *Ауранофин* не назначают детям.

Контроль

Функция почек, общий анализ мочи (перед каждой инъекцией или ежемесячно при приеме препаратов золота внутрь), общий анализ крови.

■ Ауранофин**Ауропан (Auropan)**

КРКА

Таблетки 3 мг

Содержит 29 % металлического золота. Эффект от лечения развивается через 3–4 месяца (до 6 месяцев).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диспепсия, эрозивно-некротический стоматит, гингивит, глоссит, гастрит, некротический энтерит, энтероколит, колит, холестаза, гепатит.

Со стороны органов дыхания: интерстициальная пневмония, фиброз легких.

Со стороны ЦНС: заторможенность, галлюцинации, судороги.

Со стороны выделительной системы: нефротический синдром.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, эозинофилия.

Другие: вагинит, дерматит, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых — 6 мг/сутки на 1–2 приема. При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев дозу повышают до 9 мг/сутки на 3 приема. При неэффективности лечения в течение последующих 3 месяцев препарат отменяют.

■ Ауриотиомалат натрия**Миокризин (Myocrisin)**

Sanofi-Aventis

Р-р для инъекций 20 мг/мл и 100 мг/мл; ампулы 0,5 мл

Содержит 46 % металлического золота. Эффект наступает через 9–17 недель лечения (по достижении кумулятивной дозы 300–800 мг).

Таблица 84–1. Биологические средства, применяемые для лечения ревматоидного артрита

Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО):

- человеческие
- химерные

Растворимые рецепторы к ФНО

Антагонисты рецепторов к интерлейкину-1 (ИЛ-1)

Растворимый рецептор к ИЛ-1

Моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6

Моноклональные антитела к рецепторам Т-лимфоцитов

Моноклональные антитела к рецепторам CD20 В-лимфоцитов

- химерные
- человеческие

Побочные действия

В период начальной терапии ▶

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ишемия миокарда на ЭКГ, артериальная гипотензия (до развития коллапса).

Со стороны ЖКТ: тошнота, боли в животе.

Другие: лихорадка, головная боль, кожная сыпь.

В период поддерживающей терапии ▶

Со стороны выделительной системы: протеинурия, редко — нефропатия, нефротический синдром.

Со стороны ЖКТ: стоматит, нарушение функции печени, холестаза, редко — панкреатит.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, редко — панцитопения, апластическая анемия.

Другие: дерматит, кожный зуд, алопеция, фотосенсибилизация, редко — эксфолиативный дерматит.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Дозу подбирают индивидуально.

Взрослым в начале лечения назначают по 2 инъекции в неделю: 3 раза по 10 мг, затем 3 введения по 20 мг. Эту дозу сохраняют до получения клинического эффекта. Не следует превышать дозу 1,6 (максимально — 2 г) до появления улучшения; при отсутствии эффекта препарат отменяют.

При получении положительного эффекта переходят на поддерживающие дозы: по 100 мг 1 раз месяц или по 50 мг 1 раз в 2 недели.

Для лечения ювенильного ревматоидного артрита больше не используют.

Биологические средства

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита разработано большое число биологических лекарственных средств (смотри таблицу 84–1). Продолжаются исследования, касающиеся их эффективности и места в схеме лечения ревматоидного артрита.

Адалимумаб (Хумира, *Abbott*)

Инфликсимаб (Ремикейд, *Schering-Plough*)

Этанерцепт (Энбрел, *Wyeth*)

Анакинра (Кинерет, *Amgen*)

Рилонацепт (Аркалист, *Regeneron*)

Тоцилизумаб (Актебра, *Roche*)

Абатацепт (Оренция, *Bristol-Myers Squibb*)

Ритуксимаб (Мабтера, *Roche*; см. стр. 838)

Окрелизумаб (в стадии изучения, *Roche*)

Жирным выделены средства, описанные в настоящем справочнике.

Антагонисты фактора некроза опухоли

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита и некоторых других ревматических заболеваний применяют антицитокиновые средства **адалимумаб**, **инфликсимаб** и **этанерцепт**. Они блокируют действие провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и доказали свою эффективность в отношении как симптомов заболевания, так и в отношении замедления поражения суставов.

Антагонисты фактора некроза опухоли обычно применяют в комбинации с **метотрексатом** (**адалимумаб** и **этанерцепт** назначают также в виде монотерапии).

Избегают применения антицитокиновых средств у пациентов с тяжелыми инфекциями и злокачественными новообразованиями в анамнезе. В качестве побочных действий возможны развитие или обострение инфекций, а также реакции гиперчувствительности, гриппоподобный синдром.

■ Адалимумаб

Хумира (Humira)

Abbott Р-р для инъекций 40 мг/шприц 0,8 мл

Человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО).

Показания

Активный ревматоидный артрит (обычно в комбинации с **метотрексатом**), активный прогрессирующий псориатический артрит, тяжелый прогрессирующий анкилозирующий спондилит, болезнь Крона.

Описано применение при ювенильном ревматоидном артрите.

Противопоказания

Гиперчувствительность, наличие тяжелых инфекций.

Осторожно назначают при предрасположенности к инфекциям, туберкулезе, хроническом гепатите В, а также при сердечной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях ЦНС (из-за риска ухудшения течения заболевания), наличии в анамнезе злокачественных новообразований.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у пациентов младше 16 лет не установлена.

Побочные действия

Развитие инфекций, включая туберкулез, сепсис, реактивация гепатита В.

Другие: тошнота, боли в животе, ухудшение течения сердечной недостаточности, реакции гиперчувствительности, лихорадка, головная боль, депрессия, появление антител (включая волчаночно-подобный синдром), зуд, нарушения со стороны системы крови

(включая анемию, лейкопению, тромбоцитопению, панцитопению и апластическую анемию).

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При ревматоидном артрите пациентам старше 18 лет назначают в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, при необходимости дозу повышают до 40 мг в неделю. При отсутствии эффекта через 12 недель следует пересмотреть лечение.

При псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите пациентам старше 18 лет назначают в дозе по 40 мг 1 раз в 2 недели, при отсутствии эффекта через 12 недель следует пересмотреть лечение.

При тяжелой форме болезни Крона начальная доза составляет 80 мг, затем вводят 40 мг через 2 недели. При использовании усиленного режима начальная доза составляет 160 мг на 4 введения в течение 1–2 дней. Затем через 2 недели назначают 80 мг и далее по 40 мг через 2 недели, при необходимости увеличив дозу до 40 мг в неделю. При отсутствии эффекта через 12 недель следует пересмотреть лечение.

■ Инфликсимаб

Ремикейд (Remicade)

Schering-Plough Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 мг

Химерные (мышинные/человеческие) моноклональные антитела с высоким сродством к фактору некроза опухолей (ФНО).

Показания

- Активный ревматоидный артрит (в комбинации с **метотрексатом**) при безуспешности терапии метотрексатом в максимально переносимой дозе (до 20 мг/неделя) в течение 3 месяцев.
- Активная болезнь Крона тяжелой степени, не поддающаяся другому лечению.
- Активный прогрессирующий псориатический артрит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, активные инфекционные заболевания (сепсис, туберкулез).

Не применяют во время беременности (следует применять надежную контрацепцию все время лечения и еще в течение 6 месяцев после его окончания) и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить и не возобновлять в течение еще 6 месяцев после прекращения лечения). Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Чаще всего развивались одышка, сыпь и головная боль. Возможно также развитие оппортунистической инфекции (гриппа, герпеса, сепсиса, абсцессов, бактериальной и грибковой инфекции, туберкулеза), волчаночно-подобного синдрома.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз или лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, развитие лимфолифферативных опухолей.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, редко — депрессия, психоз, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, артериальная гипер- или гипотензия, обморок, тромбоз, брaдикардия, сердцебиение, цианоз, нарушение периферического кровообращения, сердечная аритмия.

Со стороны системы дыхания: инфекция дыхательных путей, одышка, бронхоспазм, плеврит, отек легких.

Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, диспепсия, редко — запор, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит.

Другие: реакции в месте инъекции, миалгия, артралгия, потливость, гиперкератоз кожи, алопеция.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (со скоростью не более 2 мл/мин) в течение 2 ч.

При ревматоидном артрите доза составляет 3–10 мг/кг, повторяют введение через 2 и 6 недель, затем при необходимости через каждые 8 недель. Безопасность применения в течение более 4 лет не установлена.

При болезни Крона вводят однократно 5 мг/кг, при образовании кишечных свищей после однократного введения дозы 5 мг/кг повторяют введение той же дозы через 2 и 6 недель. При свищевой форме болезни Крона, в случае если пациент хорошо отреагировал на лечение инфликсимабом, можно продолжить введение препарата 1 раз в 8 недель в течение длительного времени (имеется опыт применения в течение 1 года). При снижении эффективности по ходу лечения допустимо повышение разовой дозы инфликсимаба до 10 мг/кг.

При псориатическом артрите вводят в дозе 5 мг/кг, затем через 2 и 6 недель после первой инфузии. Поддерживающее лечение — по 5 мг/кг каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель лечение прекращают.

■ Этанерцепт

Энбрел (Enbrel)

Wyeth

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 25 мг
Р-р для инъекций: шприцы 25 и 50 мг

Рекомбинантный рецептор к фактору некроза опухолей человека, связывается с циркулирующим ФНО.

Показания

Активный ревматоидный артрит, активный прогрессирующий псориатический артрит, тяжелый прогрессирующий анкилозирующий спондилит, ювенильный ревматоидный артрит у детей старше 4 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность, наличие тяжелых инфекций.

Осторожно назначают при предрасположенности к инфекциям, туберкулезе, хроническом гепатите В, а также при сердечной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях ЦНС (из-за риска ухудшения течения заболевания), наличии в анамнезе нарушений со стороны системы крови и злокачественных новообразований.

После перенесенной инфекции *Herpes zoster* следует сделать большой перерыв.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Развитие инфекций, включая туберкулез, сепсис, реактивация гепатита В.

Другие: тошнота, боли в животе, ухудшение течения сердечной недостаточности, интерстициальные поражения легких, реакции гиперчувствительности, лихорадка, головная боль, депрессия, появление антител (включая волчаночно-подобный синдром), зуд, сыпь, нарушения со стороны системы крови (включая анемию, лейкопению, тромбоцитопению, панцитопению и апластическую анемию).

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите назначают пациентам старше 18 лет по 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю.

При ювенильном ревматоидном артрите у детей в возрасте 4–17 лет доза составляет 400 мкг/кг (максимально 25 мг) 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня между введениями.

Глава 85

Средства, улучшающие метаболические процессы, антигипоксанты и антиоксиданты

Средства, улучшающие метаболические процессы, применяют в качестве анаболических нестероидных средств, например, у детей при анорексии, гипотрофии и задержке роста, у взрослых — при синдроме хронической усталости, при работе в экстремальных условиях, после перенесенных тяжелых заболеваний. Местные формы применяют при труднозаживающих ранах, ожогах и трофических язвах (см. стр. 909).

Антигипоксанты (средства, повышающих устойчивость тканей к гипоксии) назначают обычно при острых нарушениях регионарного кровообращения, в т. ч. при нарушении мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, ангиопатии.

Антиоксиданты применяют при патологических процессах, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов. Они либо сами связывают свободные радикалы и переводят их в устойчивую молекулярную форму, либо стимулируют антиоксидантную систему организма. В качестве антиоксидантов используют **гипоксен**, **мексидол**, **эмоксипин**, а также витамины С (**аскорбиновую кислоту**) и Е (**токоферол**).

Магния оротат является донатором ионов магния и оротовой кислоты. Его обычно применяют при заболеваниях сердца (ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сердечной аритмии), атеросклерозе, а также при спазмофилии.

Липоевую (тиоктовую) кислоту используют, в первую очередь, для лечения диабетической полинейропатии. Ее применяют также для лечения и профилактики атеросклероза, при заболеваниях печени (при остром и хроническом гепатите и циррозе печени), а также при отравлении гепатотропными ядами, например, бледной поганкой (см. стр. 939).

Средства, улучшающие метаболические процессы, антигипоксанты и антиоксиданты представлены в таблице 85–1. Отдельно рассмотрены:

- ✓ средства, улучшающие метаболизм головного мозга (см. стр. 128),
- ✓ специфические регуляторы метаболизма в миокарде (**триметазидин**, **фосфокреатин**, **эхинохром**; стр. 239),
- ✓ **гепатопротекторы** (стр. 479),
- ✓ лейкоцитарные гемопозитины (**нуклеоспермат**, **нуклеинат натрия**, **лейкоген**, **метилурацил**, **пентоксил**; стр. 366).

Применение метаболических средств для местного применения в офтальмологии см. стр. 934, для улучшения регенерации и трофики кожи — стр. 909.

Цитофлавин (Cytoflavin)

Полисан

Р-р для инъекций: ампула 5 и 10 мл и флакон 5 мл

Комбинированный препарат, содержит янтарной кислоты 100 мг, инозина (рибоксина) 20 мг, никотиномаида 100 мг и рибофлавина мононуклеотида натрия 2 мг. Обладает антигипоксидантным, цитопротективным и иммуномодулирующим действием.

Показания

Острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклеротическая, токсическая и постгипоксическая энцефалопатия, постнаркотическое угнетение функции ЦНС.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Чувство жара и преходящее ощущение сухости во рту (при быстром внутривенном введении), гиперурикемия и приступ подагры, снижение уровня глюкозы в крови, аллергические реакции, кожная гиперемия и зуд.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно капельно (в разведении 200 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида) по 10 мл 2 раза в день (с интервалом 10–12 ч). Курс лечения — 5–10 суток.

Кокарнит (Cocarnit)

World Medicine

Порошок лиоф. для инъекций: ампула

Комбинированный препарат, содержит в 1 ампуле никотиномаида 20 мг, кокарбоксылазы 50 мг, цианокобаламина 500 мкг, АТФ динатрия тригидрат 10 мг, а также лидокаин.

Показания

Невриты, нейропатия, невралгия, миалгия, ишалгия, люмбаго и радикулит, бурсит, тендинит, ишемическая болезнь сердца, миокардит, кардиомиопатия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, гиперкоагуляция, эритремия и эритроцитоз, тя-

Таблица 85–1. Средства, улучшающие метаболические процессы, антигипоксантами и антиоксидантами

| Лекарственное средство | Торговое название, производитель | Формы выпуска | Дозировка и применение |
|------------------------------|---|---|--|
| Актовегин | Актовегин (Actovegin) Nucomed | Таблетки 200 мг 4 % р-р для инъекций: ампулы 2, 5 и 10 мл Р-р для инфузии 1000 мг/ флакон 250 мл и 2000 мг/ флакон 250 мл 5 % крем в тубах 20, 30, 50 и 100 г 20 % гель в тубах 20, 30, 50 и 100 г | <i>Внутрь</i> : по 200–400 мг 3 раза в день <i>Внутримышечно</i> : по 5 мл 4 % раствора 1 раз в день <i>Внутривенно и внутриартериально</i> : по 5–20 мл 4 % раствора 1 раз в день, р-р для инфузии — по 250–500 мл 1 раз в сутки <i>Местно</i> : наносят на очаги поражения до 3–4 раз в день |
| Дезоксирибонуклеат натрия | Деринат (Derinat) Техномедсервис | 1,5 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл 0,25 % р-р для наружного применения: флакон 10 и 100 мл | <i>Внутримышечно</i> : по 5 мл с интервалом 24–72 ч, на курс — 5–10 инъекций в зависимости от заболевания <i>Местно</i> : аппликации 3–4 раза в день, полоскание полости рта 4–6 раз в день |
| Инозин | Рибоксин (Riboxin) Многие производители | Таблетки 0,2 г 2 % р-р для инъекций: ампула 5 и 10 мл | <i>Внутрь</i> : начальная доза — 0,6 г/сутки, через 2–3 дня увеличивают ее до 1,2–2,4 г/сутки на 3 приема. Курс — 4–12 недель <i>Внутривенно</i> : по 200–400 мг 1 раз в день в течение 10–15 суток |
| Калия оротат | Калия оротат (Kalii orotas) Многие производители | Таблетки 500 мг | Взрослым — 500–1500 мг/сутки (до 3 г) в течение 20–40 дней, детям — 10–20 мг/кг/сутки |
| L-Карнитин | L-Карнитин (L-Carnitin) Олифен Карнитен (Carnitene) Pharma Riace Карнитин (Carnitin) Белмедпрепараты Элькар (Elcar) ПИК-Фарма | 20 % р-р для приема внутрь: флакон 50 мл Таблетки жевательные 1 г Р-р внутрь 1 г: флакон 10 мл Р-р для инъекций 1 г/ампула 5 мл 20 % р-р внутрь: флакон 50 и 100 мл 10 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 5 мл 20 % р-р для приема внутрь: флаконы 25, 50 и 100 мл 10 % р-р для инъекций: ампулы 5 мл | <i>Внутрь</i> : взрослым по 1–2 г 2–3 раза в день, детям до 1 года — по 30–75 мг (4–10 капель 20 % р-ра) 3 раза в день, 1–6 лет — по 100 мг (14 капель), 6–12 лет — по 200–300 мг (28–42 капли) 2–3 раза в день <i>Внутривенно</i> : 100–200 мг/кг/сутки на 4 введения или в виде непрерывной инфузии в течение 48 ч, затем дозу снижают вдвое. Больным на хроническом гемодиализе вводят 2 г однократно после гемодиализа |
| Кокарбоксилаза | Кокарбоксилаза (Coocarboxylase) Многие производители | Порошок лиоф. для инъекций: ампулы и флаконы 25 и 50 мг | <i>Внутримышечно и внутривенно</i> : взрослым до 100–200 мг/сут, детям — 25–50 мг/сут, новорожденным — 10 мг/кг/сут |
| Липоевая (тиоктовая) кислота | Берлитион 300 (Berlithion 300) Berlin Chemie/Menarini Липоевая кислота (Acidum lipoicum) Многие производители Тиогамма (Thiogamma) Worwag Тиоктацид (Thioctacid) Pliva Эспа-липон (Espa-lipon) Espana | Таблетки 300 мг Р-р для инфузии 300 мг/ампула 12 мл Таблетки 12 и 25 мг 3 % р-р для инъекций: ампула 10 и 20 мл 1,2 % р-р для инфузии: флакон 50 мл (600 мг) Капсулы 300 мг Таблетки 600 мг Таблетки 600 мг Р-р для инфузии 600 мг/ампула 24 мл Таблетки 200 и 600 мг Р-р для инфузии 300 мг/ампула 12 мл и 600 мг/ампула 24 мл | <i>Внутрь</i> : по 300–600 мг 1 раз в день (утром) в течение 2–4 недель и более <i>Внутривенно</i> : вводят медленно со скоростью 50 мг/мин в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида (несовместим с раствором Рингера и глюкозы) по 300–600 мг 1 раз в день в течение 2–4 недель, затем переходят на прием препарата внутрь Возможно введение при помощи шприцевого дозатора Внимание! Не применяют во время беременности и в период лактации |

| Лекарственное средство | Торговое название, производитель | Формы выпуска | Дозировка и применение |
|--|--|---|---|
| Магния оротат | Магнерот (Magnerot) Worwag | Таблетки 500 мг | По 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение не менее 4 недель |
| Метионин | Метионин (Methionin) ICN | Таблетки 0,25 г | Взрослым по 0,5–1,5 г 3–4 раза в день, у детей до 1 года разовая доза составляет 0,1 г, 1–2 лет — 0,2 г, 3–4 года — 0,25 г, 5–6 лет — 0,3 г, старше 7 лет — 0,5 г Курс — 10–30 суток или по 10 суток с 10-дневными перерывами |
| Метилэтил-пиридинол | Эмоксипин (Emoxipine) Многие производители | 1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл 3 % р-р для инъекций: ампула 5 мл 0,5 % р-р для инфузии: флаконы 100 и 200 мл | <i>В нейрореанимации:</i> в/в медленно в дозе до 10 мг/кг/сут (в остром периоде инсульта — интракаротидно 150–300 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней) <i>В кардиологии:</i> в/в 600–900 мг 1–3 раза в день, затем в/м по 60–300 мг 2–3 раза в день <i>В хирургической практике:</i> по 150 мг 2 раза в день Внимание! Не применяют во время беременности |
| Оксиметилэтил-пиридин | Мексидол (Mexidol) Фармасофт | Таблетки 125 мг 5 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 5 мл | <i>Внутри:</i> по 125–250 мг 3 раза в день <i>Внутримышечно или внутривенно:</i> 50–100 мг 1 раз в день, в острых ситуациях — 250–500 мг 1 раз в сутки (максимально 1200 мг) Внимание! Не применяют во время беременности и в период лактации |
| Полидигидроксифениленсульфонат натрия (олифен) | Гипоксен (Нурокенум) Олифен | Капсулы 250 мг | <i>Внутри:</i> по 500–1000 мг 3 раза в день. Курс — 3–14 суток Внимание! Не применяют при нарушении мозгового кровообращения, во время беременности и в период лактации |
| Солкосерил | Солкосерил (Solcoseryl) Solco, ICN | Р-р для инъекций: ампула 2, 5 и 10 мл 5 % мазь в тубе 20 г 10 % гель в тубе 20 г | <i>Внутримышечно или внутривенно:</i> по 2–5–10–20 мл 1 раз в день (не вводят в/м более 5 мл в одно место) <i>Местно:</i> наносят на очаги поражения 2–3 раза в день |

желая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, воспалительные заболевания легких.

Во время беременности назначают, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, тахикардия, аллергические реакции, реакции в месте введения.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят содержимое 1–2 ампул 1 раз в сутки.

Глава 86

Средства для лечения ожирения

Основными лечебными мероприятиями при ожирении являются диета и оптимизация физической нагрузки; фармакотерапию и хирургическое лечение считают дополнительными мерами.

Фармакотерапию назначают при неэффективности соблюдения диеты и достаточной физической нагрузки в течение 3 месяцев. Критериями для назначения лекарственных средств считают индекс массы тела более 30 кг/м², или более 27 кг/м² при наличии сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета 2-го типа, гиперхолестеринемии, обструктивного апноэ во сне) или отягощающей наследственности.

При неэффективности диеты, физической активности и фармакотерапии у пациентов 16–65 лет с индексом массы тела более 40 кг/м² или более 35 кг/м² (при наличии сопутствующей патологии или отягощающей наследственности), при отсутствии противопоказаний и злоупотребления алкоголем возможно применение хирургического лечения.

В качестве препаратов, применяемых для лечения ожирения, в настоящее время используют только два: **сIBUTРАМИН** и **орлиСТАТ**. Назначаемые ранее с этой же целью **фенилпропаноламин**, а также **гормоны щитовидной железы**, **диуретики**, **хорионический гонадотропин** и **амфетамины** в настоящее время по этому показанию не используют.

Внимание! Не следует комбинировать препараты для лечения ожирения между собой.

■ Сибутрамин

Линдакса (Lindaxa)

Zentiva Таблетки 10 и 15 мг

Меридиа (Meridia)

Abbott Капсулы 10 и 15 мг

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, повышает чувство насыщения и усиливает термогенез и расход энергии. Опосредованно активируя β₃-адренорецепторы, воздействует на бурый жир.

Показания

Ожирение.

Противопоказания

Гиперчувствительность, анорексия или булимия вследствие психических расстройств, ожирение вследствие органического генеза, одновременное применение ингибиторов МАО и других средств центрального

действия, некупированная артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сердечная аритмия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная недостаточность, обструктивные поражения периферических сосудов, выраженное нарушение функции почек и печени, гипертиреоз, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, алкогольная зависимость в анамнезе.

Осторожно применяют при синдроме обструктивного сонного апноэ и при эпилепсии.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию.

Безопасность применения у пациентов младше 18 лет и старше 65 лет не установлена.

Побочные действия

Сухость во рту, бессонница, беспокойство, потеря аппетита, тошнота, анорексия и запор, *редко* — повышение АД и тахикардия, вазодилатация, двоение в глазах, потливость.

Контроль

Артериальное давление (у пациентов, не страдающих артериальной гипертензией, обычно 1 раз в 2 недели в течение первых 3 месяцев, затем ежемесячно в течение вторых 3 месяцев и затем не реже 1 раза в 3 месяца).

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Начальная доза составляет по 10 мг 1 раз в день независимо от приема пищи. При снижении массы тела менее чем на 2 кг в течение 4 недель дозу увеличивают до 15 мг/сутки; при потере массы менее чем на 5 % в течение первых 12 недель или если отмечено повышение массы тела во время лечения препарат отменяют.

Продолжительность лечения — не более 2 лет.

■ Орлистат

Ксеникал (Xenical)

Roche Капсулы 120 мг

Блокирует действие панкреатической липазы в ЖКТ и предотвращает всасывание до 30 % поступающего с пищей жира, таким образом, уменьшая поступление калорий.

Практически не всасывается в системный кровоток.

Показания

Ожирение.

Противопоказания

Гиперчувствительность, синдром мальабсорбции, холестаза.

Осторожно назначают при сахарном диабете (возможно снижение потребности в сахароснижающих препаратах).

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у пациентов моложе 18 лет и старше 75 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: учащение дефекации, стеаторея, недержание кала, метеоризм, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (особенно витамина D; может потребоваться назначение **витамина D**).

Другие: головная боль, нарушение менструального цикла, беспокойство, усталость, *редко* — возможно развитие гепатита.

С целью снижения выраженности побочных действий со стороны ЖКТ следует снизить содержание жиров в рационе.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 1 капсуле 3 раза в день непосредственно перед, во время еды или в течение 1 ч после еды. Если пища не содержала жиров, прием препарата можно пропустить.

Лечение продолжают только если в течение 3 месяцев отмечено снижение веса более чем на 5 % и в течение 6 месяцев более чем на 10 %. Курс лечения обычно не превышает 1 года и не должен превышать 2 лет.

Противоинфекционные средства

| | |
|--|-----|
| 87. Антибактериальные средства _____ | 628 |
| 88. Противотуберкулезные средства _____ | 686 |
| 89. Средства для лечения лепры _____ | 697 |
| 90. Противогрибковые средства _____ | 698 |
| 91. Противовирусные средства _____ | 715 |
| 92. Средства для лечения ВИЧ и оппортунистических инфекций _____ | 731 |
| 93. Антипротозойные средства _____ | 752 |
| 94. Антигельминтные средства _____ | 763 |

Глава 87

Антибактериальные средства

Антибиотики — это органические соединения, которые синтезируются микроорганизмами в процессе своей жизнедеятельности и обладают способностью в незначительной концентрации вызывать гибель или тормозить размножение бактерий. В связи с тем, что аналогичным действием обладают хинолоны (в т. ч. фторированные) и сульфаниламиды, а также то, что созданы синтетические соединения на основе естественных представителей этой группы, в настоящее время термин «антибактериальные средства» более приемлем.

По **механизму действия** выделяют средства:

- Нарушающие синтез бактериальной стенки — β-лактамы, гликопептиды.
- Нарушающие синтез белка (различным путем) — аминогликозиды, линкозамиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол.
- Нарушающие синтез ДНК бактериальной клетки:
 - ✓ путем повреждения ДНК — нитроимидазолы,
 - ✓ подавления ДНК-гиразы — фторхинолоны,
 - ✓ подавления активности РНК-полимеразы — рифамицины,
 - ✓ нарушения синтеза фолиевой кислоты — сульфаниламиды и триметоприм.

По **типу воздействия на бактериальные клетки** различают бактерицидные (вызывают их гибель) и бактериостатические средства (приостанавливают или прекращают их размножение). Некоторые препараты обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим действием в зависимости от концентрации и в отношении различных микроорганизмов. Практически важно, что бактериостатические средства оказывают свое действие при участии иммунной системы человека, поэтому их не применяют при тяжелых инфекциях и иммунодефиците.

По **химическому строению** выделяют β-лактамы, пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, аминогликозиды, близкий к ним по строению аминоциклитол, линкозамиды, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, рифамицины (см. стр. 689), гликопептиды, оксазолидиноны и спектограмин, другие препараты (хлорамфеникол, фузидиевая кислота), а также нитроимидазолы и сульфаниламиды.

Отдельно рассмотрены **уросептики** (см. стр. 499) и **противотуберкулезные средства** (стр. 686).

При выборе антимикробных средств учитывают две группы факторов: факторы возбудителя и факторы пациента.

К факторам возбудителя относят наиболее вероятный микроорганизм и его предполагаемую чув-

ствительность к антимикробным средствам. Знание чувствительности микроорганизма к антибактериальным средствам и использование наиболее эффективного и безопасного средства, направленного на лечение данной инфекции, уменьшает вероятность отбора устойчивых микроорганизмов и суперинфекции. Антибиотикотерапию против известного возбудителя с известной резистентностью называют **этиотропной** (целенаправленной). **Эмпирическая** терапия подразумевает знание наиболее вероятных возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в конкретном регионе и конкретном стационаре (по данным наблюдения). Эмпирическую и этиотропную антибактериальную терапию см. таблицы 87–1 и 87–2.

Факторы пациента включают в себя алергоанамнез, оценку функции почек и печени, иммунной сис-

темы, возможность приема препарата внутрь, тяжесть заболевания, возраст; у женщин принимают во внимание наличие беременности и прием оральных контрацептивов. Особенности применения антибактериальных средств при нарушении функции почек, печени и во время беременности см. таблицы 87–3, 87–4, 87–5 на стр. 635–638.

В некоторых клинических ситуациях, для того чтобы достигнуть желательного эффекта, может потребоваться назначение двух и более антибактериальных средств. Комбинированное лечение применяют:

- ✓ для усиления антимикробного эффекта (который недостижим при применении одного препарата);
- ✓ для замедления развития микробной устойчивости;

Таблица 87–1. Эмпирическая антимикробная терапия при различных заболеваниях

| Инфекции | Препараты выбора |
|--|--|
| Дыхательная система и ЛОР-органы | |
| Инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит) | Большая часть этих инфекций имеет вирусную природу и не требует назначения антибиотиков; при бактериальном тонзиллите и фарингите назначают феноксиметилпенициллин <i>или</i> амоксициллин <i>или</i> цефалоспорины I поколения внутрь <i>или</i> макролиды <i>или</i> линкозамиды. Для эрадикации β -гемолитического стрептококка курс лечения — 10 суток (азитромицином — 5 суток) |
| Эпиглоттит | Цефуросим <i>или</i> цефотаксим <i>или</i> цефтриаксон <i>или</i> хлорамфеникол; для эрадикации возбудителя назначают рифампицин (нет необходимости после лечения цефтриаксоном) |
| Дифтерия | После введения анитоксической сыворотки (см. стр. 775) назначают природные пенициллины <i>или</i> эритромицин |
| Острый бронхит | Антибактериальные средства назначают, в основном, детям: амоксициллин <i>или</i> макролиды |
| Обострение хронического бронхита | Амоксициллин <i>или</i> амоксициллин/клавуланат <i>или</i> цефалоспорины II поколения внутрь <i>или</i> макролиды <i>или</i> фторхинолоны <i>или</i> доксициклин |
| Неосложненная внегоспитальная пневмония | Амоксициллин <i>или</i> амоксициллин/клавуланат <i>или</i> цефалоспорины II–III поколения внутрь <i>или</i> макролиды <i>или</i> фторхинолоны <i>или</i> доксициклин |
| Тяжелая внегоспитальная пневмония | Защищенные пенициллины <i>или</i> цефалоспорины III–IV поколения (как правило, + макролиды <i>или</i> фторхинолоны) <i>или</i> хлорамфеникол; <i>препараты резерва</i> — карбапенемы |
| Атипичная пневмония | Макролиды; при подозрении на легионеллез + рифампицин <i>или</i> цiproфлоксацин, при подозрении на хламидийную <i>или</i> микоплазменную пневмонию + доксициклин <i>или</i> «респираторные» фторхинолоны |
| Аспирационная пневмония и абсцесс легких | Бензилпенициллин + метронидазол <i>или</i> защищенные пенициллины <i>или</i> клиндамицин |
| Госпитальная пневмония | Начальное лечение зависит от эпидемиологии и чувствительности местных возбудителей. Назначают цефалоспорины III–IV поколения <i>или</i> антипсевдомонадные пенициллины \pm аминогликозиды <i>или</i> фторхинолоны; <i>препараты резерва</i> — карбапенемы. Лечение инфекций, вызванных MRSA, см. стр. 676 |
| Наружный отит | Антистафилококковые пенициллины <i>или</i> цiproфлоксацин <i>или</i> аминогликозиды; при злокачественном наружном отите назначают препараты, активные в отношении <i>Ps. aeruginosa</i> |
| Средний отит | Большая часть этих инфекций имеет вирусную природу и не требует назначения антибиотиков; при бактериальном гнойном среднем отите назначают амоксициллин <i>или</i> амоксициллин/клавуланат <i>или</i> цефалоспорины внутрь <i>или</i> макролиды |
| Мастоидит | Ампициллин <i>или</i> цефуросим <i>или</i> цефтриаксон <i>или</i> хлорамфеникол |
| Синусит | Амоксициллин <i>или</i> амоксициллин/клавуланат <i>или</i> цефалоспорины внутрь <i>или</i> доксициклин (только у взрослых) <i>или</i> макролиды <i>или</i> фторхинолоны |

| Инфекции | Препараты выбора |
|--|---|
| ЖКТ и органы брюшной полости | |
| Острый гастроэнтерит (водянистая диарея) | Обычно вызывается ротавирусом и не требует назначения антибактериальной терапии |
| Холера | Ципрофлоксацин <i>или</i> норфлоксацин <i>или</i> тетрациклины |
| Тифоидная лихорадка | Ципрофлоксацин <i>или</i> цефотаксим <i>или</i> цефтриаксон <i>или</i> хлорамфеникол <i>или</i> ко-тримоксазол (у детей) |
| Сальмонеллез (не тифы) | Фторхинолоны <i>или</i> цефтриаксон <i>или</i> цефотаксим <i>или</i> цефиксим. При нетяжелом сальмонеллезе антибактериальные средства не влияют на течение заболевания, но удлиняют период выделения бактерий и способствуют развитию побочных реакций |
| Шигеллез (бактериальная дизентерия) | Фторхинолоны <i>или</i> цефалоспорины III поколения (цефиксим <i>или</i> цефтибутен) <i>или</i> ко-тримоксазол |
| Кампилобактериоз | Фторхинолоны <i>или</i> эритромицин |
| Иерсиниоз | Фторхинолоны <i>или</i> доксициклин <i>или</i> ко-тримоксазол (у детей) |
| Псевдомембранозный колит | Внутрь метронидазол <i>или</i> ванкомицин |
| <i>Helicobacter pylori</i> Инфекции | Схемы эрадикации см. стр. 441 |
| Инфекции желчевыводящих путей | Пенициллины широкого спектра <i>или</i> защищенные пенициллины <i>или</i> цефалоспорины II–III поколения ± аминогликозиды ± метронидазол |
| Перитонит | Пенициллины широкого спектра <i>или</i> защищенные пенициллины <i>или</i> цефалоспорины II–IV поколения + аминогликозиды + метронидазол (или клиндамицин) |
| Перитонит, связанный с перитонеальным диализом | В диализный раствор добавляют гликопептиды + гентамицин (или цефтазидим) <i>или</i> гликопептиды добавляют в раствор + ципрофлоксацин внутрь |
| Мочеполовая система | |
| Острый цистит | Уросептики (см. стр. 499) <i>или</i> фторхинолоны <i>или</i> амоксициллин <i>или</i> цефалоспорины внутрь <i>или</i> ко-тримоксазол; обычно достаточно короткого курса (3 суток), при наличии факторов риска — 7 суток |
| Острый пиелонефрит | Внутрь защищенные пенициллины <i>или</i> цефалоспорины <i>или</i> фторхинолоны; в тяжелых случаях — парентерально фторхинолоны <i>или</i> цефалоспорины II–IV поколений <i>или</i> ампициллин + аминогликозиды |
| Острый простатит, орхит, эпидидимит | Фторхинолоны <i>или</i> доксициклин; в тяжелых случаях — цефалоспорины II–III поколения + аминогликозиды |
| Воспалительные заболевания органов малого таза | Амбулаторные пациенты: фторхинолоны + метронидазол <i>или</i> цефтриаксон (или цефокситин) парентерально, затем доксициклин + метронидазол, <i>или</i> защищенные пенициллины + доксициклин (или макролиды) Госпитализированные пациенты: аминогликозиды + линкозамиды, затем доксициклин <i>или</i> линкозамиды <i>или</i> макролиды, <i>или</i> фторхинолоны + метронидазол <i>или</i> карбапенемы + доксициклин (или макролиды); при наличии внутриматочного средства его необходимо удалить (см. стр. 524) |
| Послеродовой эндометрит | Защищенные пенициллины <i>или</i> линкозамиды + аминогликозиды <i>или</i> цефалоспорины II–IV поколения + метронидазол (или клиндамицин) <i>или</i> фторхинолоны + метронидазол (или клиндамицин) |
| Гонорея | Фторхинолоны <i>или</i> цефалоспорины <i>или</i> спектиномицин, при неосложненной гонорее — в виде однократной инъекции <i>или</i> приема. Все пациенты с гонореей должны одновременно получать терапию, направленную против хламидийной инфекции; во всех случаях необходимо лечение обоих половых партнеров |
| Неосложненная хламидийная инфекция <i>или</i> негонококковый уретрит <i>или</i> неспецифические инфекции половых органов | Доксициклин <i>или</i> макролиды (эритромицин — препарат выбора при хламидиозе у беременных) |
| Сифилис | Бензилпенициллин прокаин <i>или</i> бензатина бензилпенициллин <i>или</i> бензилпенициллин <i>или</i> тетрациклины <i>или</i> цефтриаксон <i>или</i> эритромицин |
| Трихомониаз | Нитроимидазолы |



| Инфекции | Препараты выбора |
|---|---|
| Кожа, мягкие ткани, кости и суставы, полость рта | |
| Инфекция кожи, мягких тканей и импетиго | При необходимости назначения системной терапии — внутрь антистафилококковые пенициллины (при подозрении на стрептококковую инфекцию + феноксиметилпенициллин) или цефалоспорины или ко-тримоксазол или макролиды в виде монотерапии; в более тяжелых случаях — парентерально бензилпенициллин + антистафилококковые пенициллины или защищенные пенициллины или линкозамиды. При распространенной инфекции мягких тканей — антистафилококковые пенициллины + пенициллины широкого спектра + метронидазол |
| Акне (угри) | При тяжелом рецидивирующем течении или в случае развития воспаления назначают тетрациклины или макролиды или клиндамицин (см. подробнее стр. 904) |
| Рожа (острый стрептококковый поверхностный целлюлит) | Природные пенициллины (внутри или парентерально) или цефалоспорины I поколения; при аллергии — макролиды или линкозамиды. Курс лечения — не менее 14 суток, при частых рецидивах применяют пенициллины пролонгированного действия |
| Эризипеллоид (свиная рожа) | Природные пенициллины или доксициклин |
| Некротический стрептококковый фасциит | Бензилпенициллин + клиндамицин или карбапенемы |
| Газовая (клостридиальная) гангрена | Бензилпенициллин + гентамицин + метронидазол (при непереносимости пенициллина назначают клиндамицин) |
| Укушенная рана | Защищенные пенициллины (при аллергии на пенициллины — метронидазол + доксициклин или ко-тримоксазол); показана профилактика столбняка (см. стр. 777) и бешенства (стр. 772) |
| Остеомиелит и септический артрит | Линкозамиды или антистафилококковые пенициллины ± фузидиевая кислота или цефалоспорины ± аминогликозиды. При подозрении на <i>Haemophilus influenzae</i> назначают амоксициллин или цефуросим, на <i>Salmonella</i> — цiproфлоксацин, на β-гемолитический стрептококк — бензилпенициллин. Длительность лечения остеомиелита составляет 3–5 недель |
| Инфекции полости рта | Феноксиметилпенициллин или амоксициллин или защищенные пенициллины или эритромицин или линкозамиды или доксициклин или метронидазол |
| Сердечно-сосудистая система (внутривенно) | |
| Эндокардит — начальная «слепая» терапия | Бензилпенициллин + антистафилококковые пенициллины + гентамицин или цефазолин + гентамицин или цефтриаксон + аминогликозиды; при госпитальной инфекции — гликопептиды + гентамицин. При наличии искусственных клапанов необходима консультация кардиохирурга; длительность антибиотикотерапии в этом случае составляет 6 недель |
| Стрептококковый эндокардит | Бензилпенициллин или пенициллин широкого спектра или цефтриаксон + гентамицин; при высокой устойчивости стрептококков к пенициллинам вместо них назначают гликопептиды |
| Энтерококковый эндокардит | Пенициллин широкого спектра или бензилпенициллин + гентамицин; при высокой устойчивости энтерококков к пенициллинам вместо них назначают гликопептиды, при устойчивости энтерококков к гентамицину можно использовать стрептомицин |
| Стафилококковый эндокардит | Цефазолин или антистафилококковые пенициллины + гентамицин (или фузидиевая кислота); при MRSA вместо β-лактамов назначают гликопептиды (см. подробнее стр. 676) |
| Центральная нервная система (внутривенно в максимальных дозах) | |
| Менингит — начальная «слепая» терапия | Бензилпенициллин или цефотаксим или цефтриаксон или хлорамфеникол |
| Менингококковый менингит | Бензилпенициллин или цефотаксим или цефтриаксон или хлорамфеникол |
| Пневмококковый менингит | Цефотаксим или цефтриаксон; при устойчивой флоре — цефтриаксон + ванкомицин + рифампицин или меропенем |
| Менингит, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> | Цефотаксим или цефтриаксон (при известной чувствительности возбудителя — хлорамфеникол или ампициллин) |
| Менингит, вызванный <i>Listeria monocytogenes</i> | Бензилпенициллин или ампициллин ± гентамицин или ко-тримоксазол; у новорожденных — ампициллин + гентамицин |
| Абсцесс мозга | Бензилпенициллин + метронидазол или цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол или хлорамфеникол; необходимо хирургическое лечение |

| Инфекции | Препараты выбора |
|---|--|
| Сепсис (внутривенно) | |
| Начальная «слепая» терапия | Внегоспитальный сепсис: аминогликозиды + или цефалоспорины III поколения или клиндамицин или хлорамфеникол Госпитальный сепсис: аминогликозиды + антипсевдомонадные пенициллины (или цефтазидим) или карбапенемы в виде монотерапии |
| «Катетерный» сепсис | Антистафилококковые пенициллины или цефалоспорины II поколения (при MRSA — гликопептиды); катетер следует удалить |
| Менингококковый сепсис | Бензилпенициллин или цефотаксим |
| Нейтропеническая лихорадка (госпитальная) | Антипсевдомонадные пенициллины ± аминогликозиды или карбапенемы ± аминогликозиды или цефтазидим ± аминогликозиды или цефепим ± аминогликозиды или цефоперазон/сульбактам в виде монотерапии. Есть данные, что добавление аминогликозида увеличивает частоту развития побочных действий, но не влияет на результат лечения При отсутствии эффекта от антибиотикотерапии в течение 96 ч назначают противогрибковые средства (амфотерицин В) |
| Другие инфекции | |
| Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз) | Амоксициллин или доксициклин или цефуроксим или эритромицин в течение 3–4 недель или азитромицин в течение 5 суток; в поздней стадии — бензилпенициллин или цефтриаксон |
| Возвратная лихорадка | Доксициклин или эритромицин или хлорамфеникол |
| Лептоспироз | Бензилпенициллин или цефалоспорины III поколения или доксициклин |
| Бруцеллез | Доксициклин + или стрептомицин или гентамицин или рифампицин; у детей — ко-тримоксазол + или рифампицин или гентамицин |
| Туляремия | Стрептомицин или гентамицин или цiproфлоксацин или хлорамфеникол |
| Сибирская язва | Цiproфлоксацин или офлоксацин или доксициклин в течение 2 месяцев (при кожной форме — 2 недели), у детей — бензилпенициллин или амоксициллин |
| Чума | Гентамицин или стрептомицин или цiproфлоксацин или тетрациклины или хлорамфеникол в течение 7–10 суток |
| Риккетсиозы | Тетрациклины или хлорамфеникол в течение 7–10 суток |
| Лихорадка Ку | Тетрациклины или эритромицин |

Таблица 87–2. Этиотропная антибактериальная терапия

| Возбудитель | Средства 1-го ряда | Альтернативные средства |
|--|---|---|
| Грамположительные кокки | | |
| Staphylococcus aureus («золотистый») | | |
| ✓ метициллин-чувствительный | Антистафилококковые пенициллины ± или рифампицин или аминогликозиды | Цефалоспорины I поколения, защищенные пенициллины, фторхинолоны, линкозамиды, карбапенемы, гликопептиды, фузидиевая кислота |
| ✓ метициллинустойчивый (MRSA) | Гликопептиды ± или рифампицин или аминогликозиды | Ко-тримоксазол (при инфекциях мочевыводящих путей), тетрациклины, клиндамицин, фузидиевая кислота, линезолид, стрептограмин, даптомицин |
| Коагулазонегативные стафилококки | | |
| ✓ <i>Staph. epidermidis</i> | Гликопептиды ± или рифампицин или аминогликозиды, клиндамицин | Ко-тримоксазол, антистафилококковые пенициллины, фторхинолоны, фузидиевая кислота |
| ✓ <i>Staph. saprophyticus</i> | Ко-тримоксазол, пенициллины широкого спектра, фторхинолоны | Цефалоспорины, тетрациклины, фузидиевая кислота |
| Стрептококки | | |
| α-Стрептококки (<i>Str. viridans</i> , или «зеленящие») | Бензилпенициллин или пенициллины широкого спектра | Макролиды, линкозамиды, цефалоспорины I поколения, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон |

| Возбудитель | Средства 1-го ряда | Альтернативные средства |
|---|---|---|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (пневмококк) | Пенициллины широкого спектра, цефотаксим, цефтриаксон | Макролиды, «респираторные» фторхинолоны, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин ± рифампицин, карбапенемы, тигециклин |
| β-Стрептококки (<i>Str. pyogenes</i> , <i>Str. agalactiae</i>) | Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин | Цефалоспорины I поколения, макролиды, линкозамиды |
| Энтерококки – <i>Enterococcus faecalis</i> (ранее <i>Streptococcus faecalis</i>) и <i>E. faecium</i> ✓ тяжелые инфекции | Пенициллины широкого спектра или бензилпенициллин + аминогликозиды | Гликопептиды + аминогликозиды, линезолид, стрептограммины, тигециклин |
| ✓ неосложненные инфекции мочевыводящих путей | Пенициллины широкого спектра ± аминогликозиды | Уросептики (см. стр. 499), фторхинолоны, гликопептиды ± аминогликозиды |
| Грамотрицательные кокки (аэробы) | | |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Бензилпенициллин | Цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефтизоксим, хлорамфеникол |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹ | Цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны | Спектиномицин, нетилмицин, доксициклин |
| Грамположительные бациллы (аэробы) | | |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | Бензилпенициллин, эритромицин (обязательно введение антитоксической сыворотки) | Линкозамиды |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i> (JK) | Ванкомицин | Бензилпенициллин + аминогликозиды, фторхинолоны, эритромицин |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Ампициллин или бензилпенициллин ± аминогликозиды | Ко-тримоксазол, эритромицин |
| Грамотрицательные бациллы (аэробы) | | |
| <i>Acinetobacter</i> | Карбапенемы, фторхинолоны + или амикацин или цефтазидим, цефоперазон/сульбактам | Антипсевдомонадные пенициллины ± аминогликозиды, тетрациклины, ко-тримоксазол |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | Эритромицин, фторхинолоны | Тетрациклины, фуразолидон (см. стр. 488) |
| <i>Campylobacter fetus</i> | Карбапенемы | Аминогликозиды, хлорамфеникол, фторхинолоны |
| <i>Citrobacter</i> | Аминогликозиды, цефалоспорины II–III поколения, цефоперазон/сульбактам, ко-тримоксазол | Тетрациклины, фторхинолоны, карбапенемы |
| <i>Enterobacter</i> ✓ сепсис, пневмония, раневая инфекция | Аминогликозиды, фторхинолоны, антипсевдомонадные пенициллины, ко-тримоксазол, карбапенемы, цефоперазон/сульбактам | Цефалоспорины III–IV поколений, эритромицин, азтреонам |
| ✓ инфекции мочевыводящих путей | Ко-тримоксазол, цефалоспорины III поколения | Антипсевдомонадные пенициллины, аминогликозиды, фторхинолоны, карбапенемы |

¹Устойчивость гонококков к антимикробным средствам непрерывно эволюционирует, особенно в отношении пенициллинов, тетрациклинов и фторхинолонов, однако имеются четкие географические вариации этой устойчивости.

| Возбудитель | Средства 1-го ряда | Альтернативные средства |
|---|--|---|
| <i>Escherichia coli</i> | | |
| ✓ сепсис, перитонит, раневая инфекция | Цефалоспорины III поколения, антипсевдомонадные и защищенные пенициллины, цефоперазон/сульбактам | Аминогликозиды, фторхинолоны, цефалоспорины I–II поколения, карбапенемы, азтреонам |
| ✓ инфекции мочевыводящих путей | Уросептики (см. стр. 485), пенициллины широкого спектра, тетрациклины, аминогликозиды, цефалоспорины, антипсевдомонадные пенициллины | Карбапенемы, азтреонам, фторхинолоны, сульфаниламиды |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (гемофильная палочка) | | |
| ✓ менингит, эпиглоттит, пневмония, артрит, целлюлит | Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) | Хлорамфеникол, цефуроксим (кроме менингита) |
| ✓ отит, синусит, бронхит | Пенициллины широкого спектра, ко-тримоксазол, цефалоспорины II–III поколения, макролиды | Тетрациклины, защищенные пенициллины, фторхинолоны |
| <i>Klebsiella spp.</i> | | |
| ✓ сепсис, пневмония, перитонит | Цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, защищенные пенициллины, азтреонам, фторхинолоны | Аминогликозиды, ко-тримоксазол, антипсевдомонадные пенициллины |
| ✓ инфекции мочевыводящих путей | Ко-тримоксазол, цефалоспорины, тетрациклины | Аминогликозиды, защищенные и антипсевдомонадные пенициллины, фторхинолоны, карбапенемы |
| <i>Legionella</i> | Эритромицин ± рифампицин | Фторхинолоны, макролиды (кларитромицин, азитромицин) ± рифампицин |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | Ко-тримоксазол, цефалоспорины II–III поколения, защищенные пенициллины | Макролиды, фторхинолоны |
| <i>Morganella morganii</i> | Аминогликозиды, фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины III поколения, защищенные пенициллины | Ко-тримоксазол, антипсевдомонадные пенициллины, азтреонам |
| <i>Proteus mirabilis</i> | Ампициллин, цефалоспорины I–III поколения | Аминогликозиды, ко-тримоксазол, антипсевдомонадные и защищенные пенициллины, азтреонам, фторхинолоны |
| Другие виды <i>Proteus</i> | Цефалоспорины III поколения, карбапенемы, защищенные пенициллины | Аминогликозиды, ко-тримоксазол, антипсевдомонадные пенициллины, азтреонам, фторхинолоны |
| <i>Providencia</i> | Цефалоспорины III поколения, карбапенемы | Аминогликозиды (амикацин), антипсевдомонадные пенициллины, азтреонам, ко-тримоксазол, фторхинолоны |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Аминогликозиды ± или антипсевдомонадные пенициллины, или цефтазидим, или цефоперазон, или цефепим | Карбапенемы ± аминогликозиды, азтреонам, фторхинолоны |
| <i>Salmonella</i> | | |
| ✓ тиф и паратифы | Цефотаксим или цефтриаксон, фторхинолоны | Пенициллины широкого спектра (при доказанной чувствительности), ко-тримоксазол (у детей), хлорамфеникол |

| Возбудитель | Средства 1-го ряда | Альтернативные средства |
|--|---|--|
| ✓ <i>Salmonella</i> spp. (другие) | Цефотаксим или цефтриаксон или цефиксим, фторхинолоны | Пенициллины широкого спектра, хлорамфеникол, ко-тримоксазол |
| <i>Serratia marcescens</i> | Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны | Антисевдомонадные пенициллины ± аминогликозиды, азтреонам |
| <i>Shigella</i> | Фторхинолоны, ко-тримоксазол | Ампициллин, цефиксим или цефтибутен |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i> | Фторхинолоны, доксициклин, ко-тримоксазол (у детей) | Хлорамфеникол, аминогликозиды |
| Анаэробы | | |
| Анаэробные стрептококки (пептострептококки) | Бензилпенициллин, пенициллины широкого спектра | Клиндамицин, метронидазол, цефалоспорины I поколения, эритромицин, хлорамфеникол, ванкомицин, карбапенемы |
| <i>Bacteroides</i> | | |
| ✓ носоглоточные штаммы | Бензилпенициллин, пенициллины широкого спектра, метронидазол, клиндамицин | Хлорамфеникол, защищенные пенициллины, цефокситин, карбапенемы |
| ✓ желудочно-кишечные штаммы | Метронидазол, клиндамицин, цефокситин, цефоперазон/сульбактам | Хлорамфеникол, антисевдомонадные и защищенные пенициллины, карбапенемы |
| <i>Clostridium</i> (кроме <i>C. difficile</i>) | Бензилпенициллин | Клиндамицин, метронидазол, хлорамфеникол, ампициллин, карбапенемы |
| <i>Clostridium difficile</i> | Метронидазол | Ванкомицин |
| Другие бактерии и микроорганизмы | | |
| <i>Actinomyces</i> и <i>Arachnia</i> | Бензилпенициллин | Клиндамицин, тетрациклины, эритромицин, пенициллины широкого спектра |
| <i>Nocardia asteroides</i> | Сульфаниламиды, ко-тримоксазол | Амикацин ± или карбапенемы или цефтриаксон или цефуроксим или защищенные пенициллины или ко-тримоксазол, карбапенемы ± или цефотаксим или ко-тримоксазол |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Эритромицин, тетрациклины | Кларитромицин, рокситромицин, азитромицин |
| <i>Chlamydia psittaci</i> | Тетрациклины | Хлорамфеникол |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Тетрациклины, азитромицин | Эритромицин, офлоксацин, сульфаниламиды |
| <i>Leptospira</i> | Бензилпенициллин или пенициллины широкого спектра | Тетрациклины, клиндамицин, эритромицин |
| <i>Rickettsia</i> | Тетрациклины | Хлорамфеникол, фторхинолоны |

Таблица 87–3. Антибактериальные средства при нарушении функции почек (Коррекция доз аминогликозидов при нарушении функции почек см. стр. 660)

| Препарат | Выведение | Режим дозирования (в г) при нарушении функции почек (в зависимости от клиренса креатинина ¹) | | |
|------------------------|----------------|--|------------------|------------------|
| | | более 50 мл/мин | 10–50 мл/мин | менее 10 мл/мин |
| Пенициллины | | | | |
| Бензилпенициллин | Почки | Обычный | Обычный | 1/2 обычной дозы |
| Феноксиметилпенициллин | Почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Оксациллин | Почки + печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Амоксициллин | Почки | Обычный | 0,5 через 8–12 ч | 0,5 через 24 ч |
| Ампициллин | Почки | | | |
| ✓ внутрь | | Обычный | Обычный | Обычный |
| ✓ парентерально | | Обычный | 1–2 через 8 ч | 1–2 через 12 ч |

| Препарат | Выведение | Режим дозирования (в г) при нарушении функции почек (в зависимости от клиренса креатинина ¹) | | |
|--|----------------|---|--|--|
| | | более 50 мл/мин | 10–50 мл/мин | менее 10 мл/мин |
| Амоксициллин/ клавуланат ✓ внутрь ✓ парентерально | Почки | Обычный | 0,25–0,5 через 12 ч 1 через 8–12 ч | 0,25–0,5 через 24–36 ч 1 через 24 ч |
| Ампициллин/ сульбактам | Почки | 1–2 через 8 ч | 1–2 через 8 ч | 1–2 через 12 ч |
| Тикарциллин/ клавуланат | Почки + печень | Обычный | 2–3 через 6–8 ч | 2 через 12 ч |
| Пиперациллин/ тазобактам | Почки + печень | Обычный | 2,25 через 6 ч | 2,25 через 8 ч |
| Цефалоспорины | | | | |
| Цефалексин | Почки | Обычный | 0,25–1 через 8–12 ч | 0,25–1 через 24–48 ч |
| Цефадроксил | Почки | Обычный | 0,5 через 12–24 ч | 0,5 через 36 ч |
| Цефрадин ✓ внутрь ✓ парентерально | Почки | Обычный 0,5–1 через 6 ч | 0,5 через 6 ч 0,5–1 через 6–24 ч | 0,25 через 12 ч 0,5–1 через 24–72 ч |
| Цефазолин | Почки | 0,5–1,5 через 8 ч | 0,5–1 через 8–12 ч | 0,25–0,75 через 18–24 ч |
| Цефалотин | Почки | Обычный | 1–1,5 через 6 ч | 0,5 через 8 ч |
| Цефуросим ✓ внутрь ✓ парентерально | Почки | Обычный Обычный | Обычный 0,75–1,5 через 8–12 ч | 0,25 через 24 ч 0,75 через 24 ч |
| Цефаклор | Почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Лоракарбеф | Почки | Обычный | 0,2–0,4 через 24 ч | 0,2–0,4 через 3–5 суток |
| Цефамандол | Почки | 0,5–2 через 6 ч | 0,5–2 через 8 ч | 0,5–0,75 через 12 ч |
| Цефокситин | Почки | 1–2 через 8–12 ч | 1–2 через 12–24 ч | 0,5–1 через 12–48 ч |
| Цефиксим | Почки (50 %) | Обычный | 300 мг/сутки | 200 мг/сутки |
| Цефподоксим | Почки | Обычный | 0,2–0,4 3 раза в неделю | 0,2–0,4 1 раз в неделю |
| Цефтибутен | Почки | Обычный | 200 мг/сутки | 100 мг/сутки |
| Цефотаксим | Почки | Обычный | 1–2 через 6–12 ч | 1–2 через 12 ч |
| Цефтриаксон | Почки + печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Цефтазидим | Почки | Обычный | 1 через 12–24 ч | 0,5 через 24–48 ч |
| Цефтизоксим | Почки | 0,5–1,5 через 8 ч | 0,25–1 через 12 ч | 0,25–0,5 через 24 ч |
| Цефоперазон | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Цефоперазон/ сульбактам | Почки + печень | Обычный | 1/2 обычной дозы | 1/2 обычной дозы |
| Цефепим | Почки | Обычный | 1 через 16–24 ч | 1 через 24–48 ч |
| Другие β-лактамы антибиотики | | | | |
| Имипенем/циластатин | Почки | 0,5 через 6–8 ч | 0,5 через 8–12 ч | 0,25–0,5 через 12 ч |
| Меропенем | Почки | Обычный | 0,5–1 через 12 ч | 0,5–1 через 24 ч |
| Эртапенем | Почки | Обычный | См. стр. 659 | См. стр. 659 |
| Азтреонам | Почки + печень | Обычный | Нагрузочная доза 100 %, затем 1/2 обычной дозы | Нагрузочная доза 1/2 обычной дозы, поддерживающая — 1/4 обычной дозы |
| Линкозамиды | | | | |
| Линкомицин | Печень + почки | Обычный | 600 мг через 12 ч | 300 мг через 12 ч |
| Клиндамицин | Печень + почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Фторхинолоны | | | | |
| Ципрофлоксацин ✓ внутрь ✓ парентерально | Почки + печень | Обычный | 0,25–0,5 через 12 ч 0,4 через 18 ч | 0,25–0,5 через 18 ч 0,4 через 24 ч |

| Препарат | Выведение | Режим дозирования (в г) при нарушении функции почек (в зависимости от клиренса креатинина ¹) | | |
|--------------------------------|-------------------------|---|--|--|
| | | более 50 мл/мин | 10–50 мл/мин | менее 10 мл/мин |
| Офлоксацин | Почки | Обычный | 200–400 мг через 24 ч | 100–200 мг через 24 ч (внутри) и 200–400 мг через 24 ч (парентерально) |
| Пефлоксацин | Почки + печень | 400 мг через 24 ч | 400 мг через 24 ч | 400 мг через 24 ч |
| Норфлоксацин | Почки + печень | Обычный | 400 мг/сутки | 400 мг/сутки |
| Левифлоксацин | Почки | Обычная | 1/2 обычной дозы | 1/4 обычной дозы |
| Спарфлоксацин | Внепочечный путь (60 %) | Обычный | Поддерживающая доза — по 200 мг через 48 ч | Поддерживающая доза — по 200 мг через 48 ч |
| Моксифлоксацин | Почки + печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Макролиды | | | | |
| Эритромицин | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Кларитромицин | Печень + почки | Обычный | Обычный | 0,25–0,5 через 24 ч |
| Рокситромицин | Печень + почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Азитромицин | Печень | Обычный | Нет данных | Нет данных |
| Спирамицин | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Джозамицин | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Мидекамицин | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Тетрациклины | | | | |
| Тетрациклин | Почки | Обычный | Назначают доксициклин | Назначают доксициклин |
| Доксициклин | Почки + печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Нитроимидазолы | | | | |
| Метронидазол | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Тинидазол | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Орнидазол | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Секнидазол | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Сульфаниламиды | | | | |
| Ко-тримоксазол | Почки | Обычный | 1/2 обычной дозы | Избегают |
| Другие | | | | |
| Спектиномицин | Почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Хлорамфеникол | Печень | Обычный | Обычный | Обычный |
| Ванкомицин | Почки | Обычный | Обычный | 0,125 |
| ✓ внутрь | | 1 через 24 ч | 1 через 3–10 суток | 1 через 5–10 суток |
| ✓ парентерально | | | | |
| Тейкопланин | Почки | Обычный | 1/2 обычной дозы | 1/3 обычной дозы |
| Линезолид | Почки | Обычный | Обычный | Обычный |
| Квинупристин/ дальфопристин | Печень | Обычный | Обычный | Нет данных |

Адаптировано по:

Pocket book of infectious disease therapy / Ed. J. G. Bartlett, 11th ed. 2000

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. А. С. Страчунского и др. М, 2007.

¹Клиренс креатинина рассчитывают по формуле:

КК у мужчин = (вес тела, кг) × (140 — возраст в годах) / 72 × (креатинин, мг/100 мл),

КК у женщин составляет 0,85 от КК мужчины.

Клиренс креатинина при олигоанурии принимают равным 5–8 мл/мин.

Таблица 87–4. Перечень антибактериальных средств, в значительном количестве метаболизирующихся в печени (при нарушении функции печени назначают с осторожностью, может быть необходима коррекция дозы)

| Препараты (в скобках указан % элиминации препарата печенью) | Комментарии | Препараты (в скобках указан % элиминации препарата печенью) | Комментарии |
|---|--|---|---|
| β-Лактамы | | Тетрациклины | |
| Тикарциллин/клавуланат (15 %) | Обычная нагрузочная доза, затем 2 г 1 раз в день | Тетрациклин (60 %) | Не применяют при нарушении функции печени |
| Цефалотин (30–40 %) | Изменения дозы не требуется | Доксициклин | Не применяют при нарушении функции печени |
| Цефотаксим (40 %) | Изменения дозы не требуется | Тигециклин | При выраженном нарушении функции печени уменьшают поддерживающую дозу вдвое |
| Цефтриаксон (60 %) | При ОППН ¹ максимально 2 г/сутки | | |
| Цефоперазон (75 %) | Максимально 4 г/сутки, при ОППН — 1–2 г/сутки | Нитроимидазолы | |
| Азтреонам (33 %) | Дозу снижают на 20–25 % | Метронидазол (более 90 %) | При нарушении функции печени суточную дозу снижают до 1/3 на 1 прием/введение |
| Линкозамиды | | | |
| Линкомицин (50–70 %) | - | | |
| Клиндамицин (90 %) | - | | |
| Макролиды | | | |
| Эритромицин (более 90 %) | Не применяют при нарушении функции печени | Тинидазол | |
| Кларитромицин | | Секнидазол | |
| Рокситромицин | | Ко-тримоксазол | |
| Азитромицин | | Сульфаметоксазол (70 %) | |
| Спирамицин | Не применяют при нарушении функции печени | Триметоприм (30 %) | |
| Джозамицин | | Другие | |
| Мидекамицин | | Фузидиевая кислота | |
| Телитромицин | Не применяют при нарушении функции печени | Линезолид | |
| Фторхинолоны | | Квинупристин/дальфопристин | |
| Пефлоксацин (30 %) | | Хлорамфеникол (более 90 %) | Не применяют при нарушении функции печени |

¹ОППН — острая почечно-печеночная недостаточность.

Таблица 87–5. Применение антибактериальных средств во время беременности

| Безопасны во время беременности ¹ | Применяют во время беременности с осторожностью | Во время беременности противопоказаны |
|---|--|--|
| Пенициллины природные, антистафилококковые и широкого спектра, в т. ч. защищенные | Антипсевдомонадные пенициллины (в т. ч. защищенные) Карбапенемы | Аминогликозиды (назначают только по жизненным показаниям) Линкозамиды |
| Цефалоспорины | Гликопептиды (ванкомицин противопоказан в I триместре) | Фторхинолоны |
| Эритромицин | | Кларитромицин |
| Спирамицин | Азтреонам | Рокситромицин |
| Джозамицин | Азитромицин | Мидекамицин |
| Спектиномицин | Линезолид | Тетрациклины |
| | Стрептограмин | Фузидиевая кислота |
| | | Хлорамфеникол |
| | | Нитроимидазолы (метронидазол применяют во II–III триместрах по жизненным показаниям) |
| | | Сульфаниламиды (в т. ч. ко-тримоксазол) |

¹Препараты считают безопасными во время беременности (о каких-либо побочных действиях в отношении плода и новорожденного не сообщалось), однако всегда следует оценивать ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода.

- ✓ для расширения спектра антимикробного действия в отношении инфекции неизвестной этиологии или вызванной несколькими микроорганизмами.

Нерациональные сочетания антибактериальных средства представлены в таблице 87–6.

Таблица 87–6. Нерациональные сочетания антибактериальных средств

| |
|--|
| Не следует одновременно назначать линкозамиды, макролиды и хлорамфеникол из-за их антагонизма |
| Не следует комбинировать карбапенемы с другими β-лактамами антибиотиками ввиду их антагонизма |
| Не назначают азтреонам с другими β-лактамами антибиотиками |
| Тетрациклины и сульфаниламиды снижают эффективность бактерицидных препаратов |
| Данные по взаимодействию хлорамфеникола и пенициллинов противоречивы (имеются сведения по повышению летальности при лечении менингита комбинацией ампициллина и хлорамфеникола) |
| Данные по взаимодействию эритромицина и пенициллинов противоречивы: отмечен синергизм в отношении <i>Nocardia asteroides</i> , антагонизм в отношении <i>Listeria monocytogenes</i> ; обычно принято избегать указанной комбинации |
| Нельзя смешивать аминогликозиды с другими антибиотиками в одном шприце |

Дезэскалационная терапия — новое направление интенсивной антибиотикотерапии, предусматривающее назначение пациентам в критическом состоянии максимально эффективных препаратов, активных в отношении всех возможных возбудителей инфекционного процесса. После получения данных микробиологического исследования (через 24–72 ч) возможен переход к целенаправленной антибактериальной терапии, что позволяет снизить материальные затраты и добиться прицельности лечения, с которой тесно связано развитие микробной устойчивости. Дезэскалационную терапию используют, главным образом, у больных с угрожающими жизни инфекциями, например, нозокомиальной (внутригоспитальной) пневмонией, тяжелой внебольничной пневмонией, ангиогенными инфекциями, менингитом. Дополнительными факторами риска служат прием глюкокортикоидов, применение H₂-блокаторов, проведение искусственной вентиляции легких.

Наиболее подходящими препаратами для проведения дезэскалационной терапии считают **карбапенемы**.

Химиопрофилактика

Антибактериальные средства применяют для химиопрофилактики некоторых заболеваний (ревматизма, бактериального эндокардита) и гнойных осложнений в хирургии.

Для первичной профилактики *ревматизма* назначают однократно **бензатина бензилпенициллин** внутримышечно: взрослым и детям с массой

тела свыше 25 кг — 1,2 млн ЕД, детям с массой тела менее 25 кг — 600 тыс. ЕД.

Для вторичной профилактики ревматизма (при наличии его в анамнезе) назначают **бензатина бензилпенициллин** внутримышечно (взрослым и подросткам — 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела свыше 27 кг — 1,2 млн ЕД 1 раз в 3 недели, детям с массой тела менее 27 кг — 600 тыс. ЕД 1 раз в 3 недели) или **феноксиметилпенициллин** внутрь по 250 мг 2 раза в день, при аллергии на пенициллины — **эритромицин** внутрь по 250 мг 2 раза в день. Длительность курса при наличии кардита составляет 10 лет или до наступления 25 лет, без кардита — 5 лет или до достижения возраста 18 лет, при наличии порока сердца — пожизненно.

Для профилактики *бактериального эндокардита* при проведении стоматологических процедур назначают **амоксциллин** внутрь взрослым 2 г за 1 ч до операции/манипуляции, детям — 50 мг/кг. При невозможности приема внутрь вводят **ампициллин** внутримышечно по указанной схеме.

При аллергии к пенициллинам назначают внутрь **клиндамицин** взрослым 600 мг за 1 ч до операции/манипуляции, детям — 20 мг/кг; или внутрь **кларитромицин** или **азитромицин** взрослым 500 мг за 1 ч до операции/манипуляции, детям — 15 мг/кг. При невозможности приема внутрь вводят внутривенно **клиндамицин** взрослым 600 мг за 30 мин до операции/манипуляции, детям — 20 мг/кг.

Побочные действия антибактериальной терапии

Выделяют проявления токсичности, реакции гиперчувствительности и биологические реакции.

Токсичность. Наименее токсичными препаратами считают **пенициллины** и **цефалоспорины**. Возможно нарушение функции тромбоцитов при применении антипсевдомонадных пенициллинов и некоторых цефалоспоринов (см стр. 641, 650).

Аминогликозиды и **гликопептиды** обладают нефро- и ототоксичностью; аминогликозиды, кроме того, способствуют развитию нервно-мышечного блока.

Фторхинолоны вызывают диспепсию и фотосенсибилизацию, мышечно-суставные боли, а также обладают ототоксичностью. Возможно удлинение интервала QT на ЭКГ (некоторые препараты, введенные в клиническую практику в 90-е годы, были отозваны с рынка; см. стр. 665).

Макролиды обладают минимальной токсичностью, но нередко вызывают диспептические расстройства и, кроме того, благодаря подавлению функции цитохрома, вступают во взаимодействие со многими препаратами. Описаны серьезные побочные действия при использовании **кларитромицина** (нарушение функции печени, желтуха, рабдомиолиз).

Тетрациклины нередко вызывают диспепсию, возможны также изъязвление пищевода и фотосенсибилизация.

Хлорамфеникол способен вызвать нарушение кроветворения; у новорожденных возможно развитие синдрома «серого ребенка» со смертельным исходом.

Наиболее часто при использовании **нитроимидазолов** встречаются металлический вкус во рту; кроме того, возможны нарушение функции печени и периферическая нейропатия.

Сульфаниламиды могут нарушать кроветворение, вызывают кристаллургию и побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности могут вызывать любые антибактериальные средства, однако чаще они встречаются при применении β-лактамных антибиотиков, особенно пенициллинов и цефалоспоринов. Возможна перекрестная аллергия между β-лактамными антибиотиками (это не относится к азтреонаму). Тяжелые реакции непереносимости отмечены при применении сульфаниламидов (особенно длительного действия).

Биологические побочные эффекты. Назначение антибиотиков широкого спектра нередко приводит к селекции устойчивых микроорганизмов и суперинфекции, которая чаще проявляется развитием грибковой инфекции и диареей; другие проявления суперинфекции — вагинит и анальный зуд.

Разновидностью суперинфекции считают псевдомембранозный колит — следствие чрезмерного размножения *Clostridium difficile*, образующей токсин. При парентеральном применении антибактериальных средств псевдомембранозный колит встречается реже, чем при приеме внутрь. Чаще всего диарея (в т. ч. псевдомембранозный колит) развивается при применении **линкозамидов**.

В случае нетяжелой диареи бывает достаточно отменить антибактериальные средства. В тяжелых случаях проводят инфузионную терапию, назначают **гликокортикоиды** системно и в клизмах (см. стр. 470), из лекарственных средств эффективны **метронидазол** и гликопептиды (**ванкомицин** или **тейкопланин**) внутрь; при рецидивирующей инфекции, вызываемой *Clostridium difficile*, можно использовать **энтерол** (см. стр. 463). Нельзя применять **лоперамид**.

Взаимодействие с другими препаратами

Антибактериальные средства широкого спектра (ампициллин, доксициклин и другие) могут препятствовать **оральной контрацепции** (из-за угнетения бактериальной флоры, участвующей в энтерогапатической циркуляции оральных контрацептивов).

Нефротоксичные средства (**петлевые диуретики**, некоторые **противоопухолевые средства**, **амфотерицин В**) усиливают проявления токсичности **аминогликозидов** и **гликопептидов**.

Макролиды из-за влияния на систему печеночного цитохрома вступают во взаимодействие со многими препаратами, вызывая замедление их метаболизма (см. стр. 670).

Антибактериальные средства, вызывающие непереносимость **алкоголя**, представлены в таблице 87–7.

Кроме того, **эритромицин** усиливает всасывание **алкоголя** в ЖКТ.

Таблица 87–7. Антибактериальные средства, вызывающие непереносимость алкоголя

| |
|--|
| Цефазолин |
| Цефамандол |
| Цефоперазон |
| Хлорамфеникол |
| Нитроимидазолы (метронидазол и другие), кроме орнидазола |

Общие принципы применения антибактериальных средств

Антибактериальные средства применяют системно (внутрь и парентерально) и местно. Антибактериальные препараты для наружного применения см. стр. 895.

Хорошее всасывание многих принимаемых внутрь антибактериальных средств (β-лактамных антибиотиков, фторхинолонов, доксициклина и хлорамфеникола) и оценка «стоимость-эффективность» делает прием внутрь приоритетной формой антимикробной терапии. Однако тяжесть состояния, коллапс или недостаточная функция кишечника могут потребовать парентерального введения антибиотиков.

Для снижения затрат на проведение интенсивной антимикробной терапии используют **ступенчатую** схему: после парентерального введения антибактериальных средств продолжают прием его внутрь. Эту схему не применяют при лечении менингита, эндокардита, фебрильной нейтропении и абдоминального сепсиса.

Длительность применения антибактериальных средств составляет, как правило, не менее 5 суток, при лечении стрептококковых инфекций — не менее 10 суток. Чрезмерно долгий курс лечения приводит к развитию антибиотикоустойчивости, а также проявлению побочных действий и токсичности. Однако при некоторых инфекциях (туберкулез, см. стр. 686; хронический остеомиелит) требуется длительный прием антибактериальных средств.

При неосложненной гонорее может быть достаточно однократной инъекции или приема внутрь.

Пенициллины

Пенициллины, как и другие β-лактамные антибиотики, подавляют синтез пептидогликанов клеточной стенки бактерий и, таким образом, оказывают бактерицидное действие. Устойчивость бактерий зависит от наличия фермента β-лактамазы. Способность синтезировать этот фермент может передаваться плазмидами (внехромосомной ДНК) либо приобретаться самостоятельно в результате мутации. Кроме того, существуют другие механизмы развития устойчивости (например, изменение структуры пенициллин-связывающего белка).

Пенициллины хорошо проникают во все среды организма, за исключением спинномозговой жидкости (в условиях воспаления мозговых оболочек и при введении высоких доз пенициллина создают терапевтические концентрации в ликворе = 5 % от концентрации препарата в крови), внутренних сред глаза и ткани предстательной железы. Выделяются преимущественно с мочой (за исключением оксациллина, флуксациллина и пиперациллина, которые выводятся также с желчью); назначение **пробенецида** замедляет выведение пенициллинов с мочой.

Классификация пенициллинов представлена в таблице 87–8. Природные пенициллины являются производными бензилпенициллина; путем изменения боковой цепи получают полусинтетические пенициллины с различным спектром антибактериальной активности и разной устойчивостью к β -лактамазам. Специфическую антимикробную активность пенициллина измеряют в ЕД — 1 ЕД (МЕ) эквивалентна 0,6 мкг кристаллической натриевой соли бензилпенициллина.

Наиболее частыми побочными действиями при применении пенициллинов являются реакции гиперчувствительности.

Таблица 87–8. Классификация пенициллинов

| | |
|--|--|
| Природные пенициллины | Бензилпенициллин (пенициллин G) Феноксиметилпенициллин (пенициллин V) |
| ✓ пенициллины продленного действия | Бензатина бензилпенициллин Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль) |
| Пенициллиназоустойчивые пенициллины (антистафилококковые) | Оксациллин Метициллин (в настоящее время не используют) Клоксациллин Флуксациллин |
| Пенициллины широкого спектра (аминопенициллины) | Амоксициллин Ампициллин |
| Комбинация антистафилококкового пенициллина и пенициллина широкого спектра | Ампициллин + оксациллин Ампициллин + флуксациллин |
| Антипсевдомонадные пенициллины: | |
| ✓ уреидопенициллины | Пиперациллин |
| ✓ карбоксипенициллины | Тикарциллин |
| Защищенные пенициллины (комбинация пенициллина и ингибитора β -лактамаз) | Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам |

Противопоказания

Гиперчувствительность к пенициллинам или цефалоспорином (перекрестная аллергия встречается

в 5–16 % случаях); осторожно назначают при тяжелой бронхиальной астме.

Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль) противопоказан при аллергии на новокаин.

Пенициллины используют во время беременности и в период лактации по показаниям. Безопасность применения антипсевдомонадных и защищенных пенициллинов у детей младше 12 лет не установлена.

Побочные действия

- Пенициллины чаще других препаратов вызывают лекарственную аллергию (0,7–10 %) — от макулопапулезной или уртикарной сыпи (*чаще*) и лихорадки до тяжелых реакций в виде бронхоспазма, васкулита, сывороточной болезни, эксфолиативного дерматита, синдрома Стивенса–Джонсона и анафилаксии. Шок развивается приблизительно в 0,015–0,04 % случаев аллергических реакций, чаще после парентерального введения, но может развиваться после приема внутрь. Смерть от анафилаксии может быть вызвана очень маленькой дозой пенициллина, используемой для кожной пробы.

- Пенициллины обладают минимальной токсичностью:

✓ *со стороны ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, гастрит, *редко* — нарушение функции печени, холестатический гепатит (*чаще* при использовании **оксациллина, флуксациллина и защищенных пенициллинов**, особенно **амоксициллина/клавуланата**);

✓ *со стороны ЦНС* (при применении высоких доз): тревога, спутанность сознания, агитация, депрессия, галлюцинации, *редко* — судороги (при нарушении функции почек);

✓ *со стороны крови*: эозинофилия, лейкопения;

✓ нарушение функции тромбоцитов и усиление действия антикоагулянтов — **пиперациллин, тикарциллин**;

✓ *со стороны выделительной системы* (*очень редко*): интерстициальный нефрит, **оксациллин** — гематурия у детей;

✓ гиперкалиемия при использовании больших доз калиевой соли препаратов (более 10 млн ЕД/сутки), особенно у пациентов с нарушением функции почек или при одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или ингибиторов АПФ;

✓ гипернатриемия (с развитием отеков) при назначении больших доз натриевой соли препаратов;

✓ гипокалиемия при применении **пиперациллина и тикарциллина**.

✓ боль и асептическое воспаление в месте внутримышечной инъекции, флебит или тромбоз при внутривенном введении. Случайное введение препарата для внутримышечного вве-

дения в непосредственной близости к артерии или седалищному нерву может вызвать нейрососудистое повреждение, иногда приводящее к параличу или гангрене, требующей ампутации;

✓ *другие*: неаллергическая сыпь — **ампициллин** (чаще у больных инфекционным мононуклеозом).

- Реакции, не связанные с гиперчувствительностью или токсичностью:

✓ суперинфекция (например, кандидоз) в результате изменения микрофлоры;

✓ псевдомембранозный колит из-за чрезмерного размножения *C. difficile*, образующей токсин (чаще наблюдают при применении пенициллинов широкого спектра; при парентеральном применении встречается реже, чем при приеме внутрь);

✓ реакция Яриша–Герцгеймера при лечении сифилиса (лихорадка, сосудистый коллапс, иногда смертельный) из-за гиперчувствительности к антигенам, которые высвобождаются при быстром лизисе спирохет.

Взаимодействие с другими препаратами

Нельзя смешивать пенициллины с *аминогликозидами* в одном шприце или инфузионной системе.

Пенициллины широкого спектра могут снижать эффективность *оральной контрацепции*.

Применение высоких дозы калиевой соли пенициллинов одновременно с *препаратами кальция, калийсберегающими диуретиками и ингибиторами АПФ* повышает риск развития гиперкалиемии.

Антипсевдомонадные пенициллины усиливают действие *антикоагулянтов и антиагрегантов* (избегают их одновременного использования).

Аллопуринол повышает частоту развития сыпи при применении **ампициллина** (рекомендуют снижать дозу аллопуринола или назначить другой препарат).

Амилорид и *неомицин* могут снизить биодоступность **амоксциллина**, принимаемого внутрь.

Бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин

Природные пенициллины эффективны в отношении грамположительных (стрептококков, *Corynebacterium diphtheriae*) и грамотрицательных (*N. meningitidis*) микроорганизмов, в т. ч. анаэробов (*Clostridium* spp., пептострептококков, актиномицет), за исключением бактериоидов. Высоко чувствительны к пенициллину возбудители сифилиса, листериоза, эризипелоида, лептоспироза и сибирской язвы.

Многие патогенные стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis*), пневмококки и гонококки проявляют устойчивость. Отмечено появление устойчивых менингококков.

■ Бензилпенициллин

Бензилпенициллин (Benzylpenicillin)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 000 ЕД, 500 000 ЕД, 1 млн ЕД и 5 млн ЕД

Пенициллин G (Penicillin G)

Sandoz Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 млн ЕД, 5 млн ЕД и 10 млн ЕД

Препарат выбора при стрептококковых (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, бактериальный эндокардит) и менингококковой инфекциях, при дифтерии, газовой гангрене, лептоспирозе, сифилисе и актиномикозе. Назначают также для эмпирической терапии эндокардита, менингита, аспирационной пневмонии и гинекологических инфекций.

Разрушается пенициллиназой. При почечной недостаточности практически не кумулирует.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Применяют внутримышечно и внутривенно, а также интраплеврально, интратекально и местно.

Обычная доза составляет для взрослых 6–12 млн ЕД/сутки на 6 введений, для детей — 50 000–100 000 ЕД/кг/сутки на 4 введения.

При инфекциях, вызываемых β-гемолитическим стрептококком, доза составляет по 500 000 ЕД 2–3 раза в день в течение не менее 10 суток.

При менингите, эндокардите или газовой гангрене вводят внутримышечно 200 000–500 000 ЕД/кг/сутки на 6 введений; доза для внутривенного введения на 30 % меньше. Возможно введение в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе до 30 млн ЕД/сутки.

При дифтерии назначают вслед за антитоксической сывороткой в дозе 50 000 ЕД/кг/сутки в течение 5 дней, после чего переходят на прием **феноксиметилпенициллина** (см. далее).

При листериозе (эндокардите и менингите) назначают 15–20 млн ЕД/сутки на введения через каждые 4–6 ч в течение 2 недель (менингит) или 4 недели (эндокардит).

При раннем сифилисе вводят 1 млн ЕД/сутки внутримышечно в течение 10–14 дней, при позднем — до 21 дней (обычно используют природные пенициллины продленного действия; см. ниже). При нейросифилисе вводят по 2–4 млн ЕД через каждые 4 ч на протяжении 10–21 суток. При врожденном сифилисе вводят 150 000 ЕД/кг/сутки на введения через каждые 4 ч в течение 10–14 дней.

При актиномикозе назначают 1–6 млн ЕД/сутки, при грудной и брюшной формах — до 10–20 млн ЕД/сутки на введения через каждые 4–6 ч в течение 6 недель. Впоследствии назначают **феноксиметилпенициллин** по 500 мг 4 раза в день в течение 2–3 месяцев.

Инtrateкально ▶

Вводят по 5000–10 000 ЕД 1 раз в сутки в течение 2–3 дней (противопоказано при эпилепсии). В Великобритании введение бензилпенициллина инtrateкально не рекомендуют из-за риска развития нейротоксичности.

■ Феноксиметилпенициллин**Оспен (Ospen)**

Sandoz, KRKA

Таблетки 250 и 500 мг
Таблетки 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ
и 1 500 000 МЕ
Гранулы для приема внутрь в виде
суспензии 400 000 МЕ/5 мл:
флакон 60 мл
Сироп внутрь 400 000 МЕ/5 мл:
флакон 60 мл
750 — сироп внутрь
750 000 МЕ/5 мл: флакон 60 мл

Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillin)

Многие

производители

Таблетки 0,1 и 0,25 г
Порошок для приема внутрь в виде
суспензии 0,3, 0,6 и 1,2 г

Полусинтетическое производное пенициллина для приема внутрь.

Разрушается пенициллиназой. Не столь эффективен в отношении *Neisseria* spp., как бензилпенициллин.

Применяют при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей (в т. ч. легкой форме рожи), верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (при тонзиллофарингите), дентоальвеолярных абсцессах, а также для профилактики ревматической лихорадки, раневой инфекции и бактериального эндокардита у лиц, страдающих пороками сердца.

Оспен (феноксиметилпенициллин-бензатин) обеспечивает более медленное всасывание и обеспечивает более длительную и стабильную концентрацию препарата в крови.

Дозировка и применение

Внимание! Некоторые производители выпускают феноксиметилпенициллин с дозировкой в МЕ (1 мг = 1610 МЕ); см. лист-вкладыш к каждому препарату.

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 0,25–0,5 г 4 раза в день за 1–1,5 ч до еды. Курс лечения — обычно 5–10 суток.

При инфекциях, вызываемых β-гемолитическим стрептококком, доза составляет по 0,5 г 2–3 раза в день в течение не менее 10 суток, для профилактики ревматической лихорадки назначают по 0,25 г 2 раза в день.

Для профилактики раневой инфекции назначают по 0,5–1 г 2–3 раза в день.

Для профилактики бактериального эндокардита в стоматологии у лиц, страдающих пороками сердца, назначают 2 г до операции/манипуляции.

Детям до 1 года назначают 20–30 мг/кг/сутки, 1–6 лет — 15–30 мг/кг/сутки, 6–12 лет — 10–20 мг/кг/сутки, старше 12 лет — 0,5–1 г/сутки на 3–4 приема.

**Природные пенициллины
продленного действия**

Пенициллины продленного действия являются депо-формами пенициллина для внутримышечного введения. Их применяют для лечения инфекций, чувствительных к постоянной низкой концентрации пенициллина (сифилис, стрептококковые инфекции), а также назначают для профилактики ревматической лихорадки, эндокардита и рецидивирующей стрептококковой инфекции.

Бензатина бензилпенициллин медленно высвобождается в течение от 12 ч до нескольких дней. Достигает пика концентрации в плазме крови через 13–24 ч и поддерживает его в течение 14 дней. Обнаруживается в моче в течение 3–4 недель.

Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль) медленно высвобождается в течение от 12 ч до нескольких дней. Достигает пика концентрации в плазме крови через 1–3 ч и поддерживает его в течение нескольких дней.

Внимание! Пенициллины продленного действия не вводят внутривенно.

■ Бензатина бензилпенициллин**Бициллин-1 (Bicillinum-1)**

Синтез

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 300 000 ЕД, 600 000 ЕД,
1 200 000 ЕД и 2 400 000 ЕД

Ретарпен (Retarpen)

Sandoz

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 200 000 ЕД и
2 400 000 ЕД

Экстенциллин (Extencillin)

Aventis

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 600 000 ЕД, 1 200 000 ЕД
и 2 400 000 ЕД

Дозировка и применение**Внутримышечно ▶**

При инфекциях, вызываемых β-гемолитическим стрептококком, после терапии обычным пенициллином вводят однократно в дозе 1,2–2,4 млн ЕД.

Для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи назначают взрослым по 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 недели 1–2 инъекции, детям младше 12 лет — по 1,2 млн ЕД 1 раз в 3 недели.

При раннем сифилисе вводят по 2,4 млн ЕД дважды с интервалом в 7 суток (для *ретарпена* и *экстенциллина*) или 3 раза с интервалом 5 суток (*бициллин-1*); при позднем сифилисе — по 2,4 млн ЕД трижды с интервалом 7 суток (для *ретарпена* и *экстенциллина*).

на) или 6 раз с интервалом 5 суток (*бициллин-1*). Новорожденным и детям младшего возраста назначают по 1,2 млн ЕД.

■ Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)

Бензилпенициллина новокаиновая соль (Benzylpenicillinum-novocainum)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций
300 000 ЕД, 600 000 ЕД и
1 200 000 ЕД

Прокаин пенициллин G 3 мега (Procain penicillin G 3 mega)

Sandoz Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 3 000 000 ЕД

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят взрослым 0,6–1,2 млн ЕД/сутки на 1–2 введения. Максимальная суточная доза — 4,8 млн ЕД.

Детям назначают 50 000–100 000 ЕД/кг/сутки на 1–2 введения.

При раннем сифилисе назначают по 1,2 млн ЕД ежедневно или по 600 000 ЕД через каждые 12 ч, курс лечения — 10 суток; при позднем сифилисе — по 1,2 млн ЕД ежедневно или по 600 000 ЕД через каждые 12 ч, курс лечения — 17–21 сутки.

■ Бензилпенициллин + бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)

Бициллин-3 (Bicillinum-3)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций:
флакон:
Бензилпенициллин натриевая
соль, бензатина бензилпенициллин
и бензилпенициллин прокаин —
600 000 ЕД и 1 200 000 ЕД

Комбинированный препарат в соотношении 1:1:1.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Обычная доза составляет 1,2 млн ЕД однократно.

При раннем сифилисе назначают по 1,8 млн ЕД 2 раза в неделю (на курс — 5 инъекций), при позднем — по 1,8 млн ЕД 2 раза в неделю (на курс — 10 инъекций).

■ Бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)

Бициллин-5 (Bicillinum-5)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций: флакон:
Бензилпенициллин прокаин, 300 000 ЕД
Бензатина бензилпенициллин,
1 200 000 ЕД

Комбинированный препарат в соотношении 4:1.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят 1,5 млн ЕД однократно, для профилактики ревматизма — ежемесячно (в настоящее время предпочтительно отдают **бензатина бензилпенициллину**).

При раннем сифилисе назначают по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю (на курс — 5 инъекций), при позднем — по 1,5 млн ЕД 2 раза в неделю (на курс — 10 инъекций).

Пенициллиназоустойчивые (антистафилококковые) пенициллины

Антистафилококковые пенициллины устойчивы к пенициллиназам, вырабатываемым *Staphylococcus aureus*, поэтому их обычно назначают при подозрении на стафилококковую инфекцию, в основном, внебольничную: при наружном отите, инфекциях кожи и мягких тканей, септическом артрите, остеомиелите, септическом эндокардите (начальная терапия — в комбинации с бензилпенициллином и гентамицином), а также при «катетерном» сепсисе. В настоящее время многие стафилококки устойчивы к действию антистафилококковых пенициллинов, причем эта устойчивость не связана с выработкой β-лактамаз, а обусловлена изменением структуры пенициллинсвязывающего белка.

Внимание! Метициллин-устойчивые штаммы *S. aureus* (MRSA), устойчивые к оксациллину, устойчивы ко всем другим β-лактамным антибиотикам. Антибиотикотерапию инфекций, вызванных MRSA, см. стр. 676.

■ Оксациллин

Оксациллин (Oxacillin)

Многие производители Таблетки 0,25 и 0,5 г
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,25 и 0,5 г

При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови (биодоступность составляет 25–30%). Комбинированный препарат с **ампициллином** см. стр. 646.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг назначают по 0,5–1 г (за 1 ч до еды) 4–6 раз в день, детям с массой тела менее 40 кг (старше 1 месяца) — 40–60 мг/кг/сутки на 4–6 приемов (не более 1,5 г).

Парентерально ▶

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг назначают 4–12 г/сутки на введения внутримышечно или внутривенно через каждые 4–6 ч, детям с массой тела менее 40 кг — 0,2–0,3 г/кг/сутки на введения через 6 ч.

Аминопенициллины (пенициллины широкого спектра)

Аминопенициллины оказывают бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов; спектр действия расширен по сравнению с природными пенициллинами в отношении семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, шигеллы, сальмонеллы). Ранее аминопенициллины назначали для лечения гонореи, но в настоящее время многие гонококки устойчивы (назначают для лечения гонореи только в случае доказанной чувствительности гонококков к пенициллинам). Аминопенициллины также неэффективны против пенициллиназобразующих штаммов *Staphylococcus* и *H. influenzae*.

При приеме внутрь преимущество имеет **амоксциллин**. Его назначают для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, при зубной инфекции, болезни Лайма, а также для профилактики бактериального эндокардита и эрадикации *Helicobacter pylori*.

Ампициллин предпочтительнее использовать внутрь только при шигеллезе (бактериальной дизентерии). Парентерально его назначают при инфекциях мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов брюшной полости (в т. ч. при перитоните в комбинации с гентамицином и метронидазолом), а также при сепсисе, эндокардите (стрептококковом, энтерококковом) и менингите, вызванном *Neisseria meningitidis* и *Listeria*.

■ Амоксициллин

Амоксикар (Amoxicare)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Pharmacare</i> | Капсулы 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 и 250 мг/5 мл: флакон 100 мл |
|-------------------|---|

Амоксициллин (Amoxicillin)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Капсулы 0,25 и 0,5 г Суспензия внутрь 125 мг и 250 мг/5 мл: флакон 60 мл |
|-----------------------------|---|

Амосин (Amosin)

| | |
|---------------|---|
| <i>Синтез</i> | Таблетки 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125, 250 и 500 мг |
|---------------|---|

Оспамокс (Ospamox)

| | |
|---------------|--|
| <i>Sandoz</i> | Капсулы 500 мг и 1 г Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125, 250 и 500 мг/5 мл: флаконы 60 и 100 мл |
|---------------|--|

Раноксил (Ranoxyl)

| | |
|----------------|---|
| <i>Ranbaxy</i> | Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг и 250 мг/5 мл: флакон 60 мл |
|----------------|---|

Флемоксин солютаб (Flemoxun Solutab)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Yamanouchi</i> | Таблетки растворимые 125, 250, 500 и 750 мг и 1 г |
|-------------------|---|

Хиконцил (Hiconcil)

| | |
|-------------|---|
| <i>КРКА</i> | Капсулы 0,25 и 0,5 г Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг и 250 мг/5 мл: флакон 60 мл |
|-------------|---|

Производное ампициллина, обладает сходным антибактериальным спектром, но лучшей биодоступностью при приеме внутрь (в 2–2,5 раза), не нарушаемой приемом пищи. Кроме того, реже вызывает диарею.

Флемоксин солютаб имеет большую биодоступность (до 93 %), чем обычные препараты амоксициллина (около 75 %).

Использование амоксициллина в составе схем для эрадикации *Helicobacter pylori* см. стр. 441.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500–750 мг 2 раза в день или по 375–500 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 6 г.

Терапия высокими дозами коротким курсом: при дентальном абсцессе принимают в дозе 3 г, затем повторяют прием через 8 ч; при инфекции мочевыводящих путей принимают в дозе 3 г, затем повторяют прием через 10–12 ч.

При болезни Лайма назначают по 250–500 мг 3 раза в день в течение 3–4 недель.

Для профилактики бактериального эндокардита принимают 3 г однократно.

Суточная доза для детей составляет 30–60 мг/кг на 2–3 приема.

■ Амоксициллин + клаксациллин + лактобактерин

Вампилокс (Vampiloх)

| | |
|-----------------|--|
| <i>Vaishali</i> | Капсулы: Амоксициллин, 250 мг Клаксациллин, 250 мг Лактобактерин, 60 млн спор |
|-----------------|--|

Комбинированный препарат пенициллина широкого спектра (**амоксициллина**), антистафилококкового пенициллина (**клаксациллина**) и пробиотика.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 14 лет по 2 капсулы 2 раза в день или по 1 капсуле 3 раза в день, при тяжелых инфекциях — по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Детям в возрасте 10–14 лет назначают по 1 капсуле 3 раза в день, при тяжелых инфекциях — по 2 капсулы 3 раза в день.

Детям в возрасте 6–10 лет назначают по 1 капсуле 2 раза в день, при тяжелых инфекциях — по 2 капсулы 2 раза в день.

■ Ампициллин

Ампициллин (Ampicillin)

| | |
|-------------------------|---|
| Многие производители | Капсулы и таблетки 250 и 500 мг Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25 и 0,5 г |
|-------------------------|---|

Стандациллин (Standacillin)

| | |
|--------|--|
| Sandoz | Капсулы 250 и 500 мг Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5, 1 и 2 г |
|--------|--|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 0,5 г (за 1 ч до или через 2 ч после еды) 4 раза в день, детям — 30–50 мг/кг/сутки на 4 приема.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым 2–6 г/сутки на введения через каждые 6 ч, при сепсисе, менингите и эндокардите доза составляет 8–12 г/сутки на введения через каждые 4–6 ч. Детям старше 1 месяца назначают 50–100 мг/кг/сутки на 4 введения, при менингите — 300 мг/кг/сутки на 6 введений.

При первичном сифилисе назначают по 1 г через каждые 6 ч внутримышечно в течение 14 суток.

Для профилактики бактериального эндокардита назначают 3 г однократно.

■ Ампициллин + оксациллин

Ампиокс-натрий (Ampiox-sodium)

| | |
|-------------------------|--|
| Многие производители | Порошок лиоф. для инъекций 133,33 + 66,67 мг и 333,33 + 166,67 мг |
|-------------------------|--|

Ампициллин + оксациллин (Ampicillin + oxacillin)

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Многие производители | Капсулы 125 + 125 мг |
|-------------------------|----------------------|

Оксамп (Охамп)

| | |
|--------|---|
| Синтез | Капсулы 125 + 125 мг Порошок лиоф. для инъекций: флакон 133,33 + 66,67 мг и 333,33 + 166,67 мг |
|--------|---|

Комбинация пенициллина широкого спектра действия (**ампициллина**) и антистафилококкового пенициллина (**оксациллина**) в соотношении 1:1 (для препаратов внутрь) и 2:1 (парентеральных форм) объединяет спектры активности двух препаратов; ее применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, органов брюшной полости, кожи и мягких тканей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 0,5–1 г 4 раза в день, детям 3–7 лет — 100 мг/кг/сутки, 7–14 лет — 50 мг/кг/сутки.

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 0,5–1 г через каждые 6 ч; новорожденным и детям до 1 года — 100–200 мг/кг/сутки, 1–7

лет — 100 мг/кг/сутки, 7–14 лет — 50 мг/кг/сутки на 3–4 введения. При тяжелых инфекциях дозу увеличивают в 1,5–2 раза.

■ Ампициллин + флуклоксациллин

Мегакар (Megacare)

| | |
|------------|--|
| Pharmacare | Капсулы 250 + 250 мг Форте — капсулы 500 + 250 мг Форте суспензия 250 + 125 мг/мл: флакон 60 и 100 мл |
|------------|--|

Комбинация пенициллина широкого спектра действия (**ампициллина**) и антистафилококкового пенициллина (**флуклоксациллина**) для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, органов брюшной полости, гинекологических заболеваний, кожи и мягких тканей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Дозу рассчитывают по ампициллину. Назначают взрослым и детям с массой тела более 20 кг по 250–500 мг 4 раза в день, детям с массой тела менее 20 кг — 50–100 мг/кг/сутки на 4 приема.

Антипсевдомонадные пенициллины

Антипсевдомонадные пенициллины (уреидопенициллины и карбоксипенициллины) применяют для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), при этом уреидопенициллины более эффективны. Они проявляют активность также против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *H. influenzae*, *Proteus*, *Bacteroides*. Разрушаются β-лактамазами. В настоящее время применяют только в комбинации с ингибиторами β-лактамаз (смотри стр. 648).

Защищенные пенициллины: комбинация пенициллина и ингибитора β-лактамазы

В качестве ингибиторов β-лактамаз используют клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам, которые сами обладают умеренной антибактериальной активностью. **Клавулановая кислота** ингибирует плазмидные (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, стафилококки) и хромосомные β-лактамазы (*Klebsiella*, *Bacteroides fragilis*, *Legionella*), но не влияет на лактамазы, вырабатываемые *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*.

Сульбактам воздействует на β-лактамазы, вырабатываемые *S. aureus*, *H. influenzae*, *Bacteroides fragilis* и большинства штаммов *E. coli*.

Тазобактам обладает активностью в отношении плазмидных β-лактамаз, но не влияет на хромосомные лактамазы семейства *Enterobacteriaceae*.

Добавление ингибитора β-лактамазы к полусинтетическим пенициллинам делает их устойчивыми к разрушению пенициллиназопродуцирующими штаммами бактерий, в т. ч. *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* и других. В отношении возбудителей, чья устойчивость не связана с выработкой β-лактамаз (метициллин-устойчивого «золотистого» стафилококка, пневмококка), преимуществ нет.

Защищенные антипсевдомонадные пенициллины (**тикарциллин/клавуланат** и **пиперациллин/тазобактам**) эффективны также при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой (желательна комбинация с **аминогликозидами**); их применяют при нозокомиальных (внутригоспитальных) инфекциях и сепсисе.

■ Амоксициллин + клавулановая кислота

Амоксиклав (Amoxiclav)

Лек Таблетки 250 + 125 мг, 500 + 125 мг и 875 + 125 мг
Суспензия внутрь 125 + 31 мг/5 мл: флакон 100 мл
Квиктаб — таблетки диспергируемые 500 + 125 мг и 875 + 125 мг
Форте — Порошок для приема внутрь в виде суспензии 250 + 62,5 мг/5 мл: флакон 100 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 + 100 мг, 1 г + 200 мг

Арлет (Arlet)

Синтез Таблетки 250 + 125 мг, 500 + 125 мг и 875 + 125 мг

Аугментин (Augmentin)

Глахо Таблетки 250 + 125 мг и 500 + 125 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 + 31,25 мг/5 мл: флакон 100 мл
2 — таблетки 875 + 125 мг; порошок для приема внутрь в виде суспензии 200 + 28,5 мг/5 мл, 400 мг + 57 мг/5 мл: флаконы
СР — таблетки ретард 1000 + 62,5 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 + 100 мг, 1 г + 200 мг

Кламосар (Klamosar)

Биохимик Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 500 + 100 мг, 1000 + 200 мг

Курам (Curam)

Novartis Таблетки 500 + 125 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 + 31,25 мг и 250 + 62,5 мг/5 мл: флакон 60 мл

Ликлав (Liclav)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 500 + 100 мг, 1000 + 200 мг

Медоклав (Medoclav)

Medochemie Таблетки 250 + 125 мг и 500 + 125 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 + 31,25 мг и 250 + 62,5 мг/5 мл: флакон 60 и 100 мл

Панклав (Panclav)

Hetofarm Таблетки 250 + 125 мг и 500 + 125 мг

Рапиклав (Rapiclav)

Ipca Таблетки 250 + 125 мг и 500 + 125 мг

Тароментин (Taromentin)

Polfa Таблетки 250 + 125 мг и 500 + 125 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 + 100 мг, 1 г + 200 мг

Флемоклав солютаб (Flemoclav solutab)

Astellas Таблетки 125 + 31,25 мг, 250 + 62,5 мг, 500 + 125 мг

Эффективная комбинация в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий. Применяют для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), кожи и мягких тканей, а также для химиопрофилактики в хирургии.

Из побочных эффектов отмечают развитие холестатической желтухи (почти в 6 раз чаще, чем при использовании только амоксициллина).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет (или детям с массой тела более 40 кг) назначают по 375–625 мг 3 раза в день или по 875/125 мг 2 раза в день.

Детям в возрасте младше 12 лет назначают 40 мг/кг/сут на 3 приема (для форм с соотношением компонентов 4 : 1) или 45 мг/кг/сут на 2 приема (для форм с соотношением компонентов 7 : 1).

Парентерально ▶

Вводят внутривенно (медленно струйно или капельно) взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 г через 6–8 ч, детям от 3 месяцев до 12 лет — по 30 мг/кг (в расчете на весь препарат) через каждые 8 ч, в случае тяжелой инфекции — каждые 6 ч.

Детям младше 3 месяцев назначают: недоношенным и в перинатальный период — по 30 мг/кг (в расчете на весь препарат) каждые 12 ч, в постперинатальном периоде — по 30 мг/кг каждые 8 ч.

Максимальная суточная доза по амоксициллину составляет для взрослых 6 г, для детей — 45 мг/кг, по клавулановой кислоте — 600 мг и 10 мг/кг соответственно.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1,2 г за 0,5–1,5 ч до операции, затем повторяют введения до 4 раз в течение суток.

■ Амоксициллин + сульбактам

Трифамокс ИБЛ (Trifamox IBL)

Vago Таблетки 250 + 250 мг и 500 + 500 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 + 125 мг/5 мл и 250 + 250 мг/5 мл: флаконы 30 и 60 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 500 + 250 мг и 1000 + 500 мг

Эффективная комбинация в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий (показания смотри Амоксициллин + клавулановая кислота).

Дозировка и применение

Дозы приведены в расчете на амоксициллин.

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 250 мг 3 раза в день, при тяжелых инфекциях — по 500 мг 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки.

У детей в возрасте 6–12 лет разовая доза составляет 250–500 мг, 2–6 лет — 250 мг, младше 2 лет — 125 мг (в виде суспензии для приема внутрь), кратность приема — 3 раза в сутки.

Внутривенно ▶

Вводят взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 г 2–3 раза в сутки. У детей младше 2 лет доза составляет по 40–60 мг/кг 2–3 раза в сутки, в возрасте от 2 до 6 лет — по 250 мг 3 раза в сутки; 6–12 лет — по 500 мг 3 раза в сутки.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят в дозе 1 г, при продолжительных операциях — по 1 г через 6 ч в течение суток.

■ Ампициллин + сульбактам (сультамициллин)**Амписид (Ampisid)**

Mustafa Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 250 + 125 мг, 500 + 250 мг и 1000 + 500 мг
Таблетки 375 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 250 мг/5 мл: флаконы 40 и 70 мл

Сулациллин (Sulacillin)

Ферейн Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 500 + 250 мг и 1000 + 500 мг

Сульбацин (Sulbacin)

Красфарма Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 500 + 250 мг и 1000 + 500 мг

Сультасин (Sultasin)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 + 250 мг и 1 г + 500 мг

Уназин (Unasyn)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 + 250 мг, 1 г + 500 мг и 2 + 1 г

Эффективная комбинация в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микробов. Применяют при инфекциях кожи и мягких тканей, органов брюшной полости и в гинекологической практике.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Взрослым и детям с массой тела более 30 кг назначают в дозе 375–750 мг через 12 ч.

Детям с массой тела менее 30 кг назначают в дозе 50 мг/кг/сут на 2 приема.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 1,5–3 г через каждые 6–12 ч; максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать

4 г. При почечной недостаточности увеличивают интервалы между введениями.

Детям старше 1 года вводят 150–300 мг/кг/сутки на введения через каждые 6–8 ч (не более 4 г сульбактама в сутки).

■ Тикарциллин + клавулановая кислота**Тиментин (Timentin)**

Glaxo Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1,5 г + 100 мг и 3 г + 200 мг

Эффективная комбинация в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микробов (в т. ч. синегнойной палочки), а также *B. fragilis*. Применяют в т. ч. при нозокомиальных (внутригоспитальных) инфекциях.

Дозировка и применение**Внутривенно ▶**

Вводят медленно (в течение 30–40 мин) взрослым по 3,2 г через каждые 6–8 ч (максимально через каждые 4 ч). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Детям старше 3 месяцев назначают по 80 мг/кг (по тикарциллину) через каждые 6–8 ч; у новорожденных начальная доза — по 70 мг/кг через каждые 12 ч с последующим переходом на введения через каждые 8 ч.

■ Пиперациллин + тазобактам**Тазоцин (Tazocin)**

Wyeth-Lederle Порошок лиоф. для инъекций: флакон 2 г + 250 мг и 4 г + 500 мг

Эффективная комбинация в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микробов (в т. ч. синегнойной палочки). Применяют в т. ч. при нозокомиальных (внутригоспитальных) инфекциях. По некоторым данным, спектр активности близок к карбапенемам.

Не назначают детям младше 12 лет.

Дозировка и применение**Внутривенно ▶**

Вводят медленно (в течение 30 мин) по 2,25 г через каждые 6 ч или по 4,5 г через каждые 8 ч. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями. У пациентов, находящихся на гемодиализе, доза составляет по 2,25 г через каждые 8 ч.

Цефалоспорины

Цефалоспорины — β-лактамы антибиотики широкого спектра действия, обладают бактерицидным действием, сходным с действием пенициллинов. Цефалоспорины используют для лечения сепсиса, пневмонии, инфекций ЛОР-органов, желчевыводящих и

мочевыводящих путей, перитонита, а также для химиопрофилактики в хирургии. **Цефуросксим, цефамандол, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефтизоксим и цефоперазон** назначают для лечения менингита.

По спектру антимикробного действия цефалоспорины делят на поколения. В целом, прогресс от I поколения к III характеризуется усилением активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов и уменьшением активности в отношении грамположительных, а также повышением устойчивости к β -лактамазам. Однако появление на рынке новых цефалоспоринов делает деление на поколения не столь «чистым». Кроме того, в отечественной практике принято выделение цефалоспоринов IV поколения, чего не отмечено в США (*Drug: Facts and Comparisons, 2000*) и Великобритании (*British National Formulary, 2008*). Более того, клинических преимуществ применения цефалоспоринов IV поколения по сравнению с препаратами III поколения не выявлено.

По механизму действия и спектру активности к цефалоспорином примыкают **цефамицины и карбацефемы** (см. стр. 653).

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие активности в отношении энтерококков, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) и *Listeria monocytogenes*.

Классификация цефалоспоринов представлена в таблице 87–9.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цефалоспорином; осторожно назначают при наличии аллергии к пени-

циллинам (особенно это относится к цефалоспорином I поколения).

Цефалоспорины считают безопасными во время беременности; грудное вскармливание следует прекратить (цефалоспорины проникают в грудное молоко и могут вызвать дисбактериоз у новорожденных).

Применение у детей см. при описании каждого препарата в отдельности.

Побочные действия

- Чаще всего встречается гиперчувствительность, она аналогична реакциям, вызываемым пенициллинами, возможно за счет общего β -лактамного кольца, и развивается у 5–20 % пациентов, имеющих аллергию к пенициллину (перекрестная аллергия в большей степени относится к цефалоспорином I поколения). Чаще встречаются отсроченные реакции (сыпь, лихорадка, эозинофилия), однако возможно развитие реакций немедленного типа: крапивницы, бронхоспазма, анафилаксии. Не следует назначать цефалоспорины I поколения пациентам, недавно перенесшим тяжелую реакцию на пенициллины.
- Токсичность.

Со стороны ЦНС: нервозность, возбуждение, бессонница (**цефуросксим**), судороги (**цефазолин** в высоких дозах у пациентов с нарушением функции почек), острая энцефалопатия (**цефепим** в высоких дозах у пациентов с нарушением функции почек).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, повышение активности в крови печеночных ферментов, гипербилирубинемия, обострение порфирии.

Со стороны почек (редко): интерстициальный нефрит (**цефалотин, цефамандол**). Риск нефро-

Таблица 87–9. Классификация цефалоспоринов

| Группа | Препараты | Применение |
|--|------------------------|------------------------|
| Цефалоспорины I поколения | Цефалексин | Внутрь |
| | Цефадроксил | Внутрь |
| | Цефрадин | Внутрь / парентерально |
| | Цефазолин | Парентерально |
| | Цефалотин | Парентерально |
| Цефалоспорины II поколения, цефамицины и карбацефемы | Цефуросксим | Внутрь / парентерально |
| | Цефаклор | Внутрь |
| | Лоракarbeф | Внутрь |
| | Цефамандол | Парентерально |
| | Цефокситин | Парентерально |
| Цефалоспорины III поколения | Цефиксим | Внутрь |
| | Цефподоксим | Внутрь |
| | Цефтибутен | Внутрь |
| | Цефотаксим | Парентерально |
| | Цефтриаксон | Парентерально |
| | Цефтазидим | Парентерально |
| | Цефтизоксим | Парентерально |
| | Цефоперазон | Парентерально |
| ✓ комбинация ЦС III поколения и ингибитора β -лактамаз | Цефоперазон/сульбактам | Парентерально |
| Цефалоспорины IV поколения | Цефепим | Парентерально |

токсичности выше при исходной патологии почек, у пациентов старше 60 лет, при применении чрезмерно высоких доз, а также при комбинации с нефротоксичными препаратами (аминогликозидами, петлевыми диуретиками).

Со стороны крови (редко): эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия.

Витамин К-обратимая коагулопатия и нарушение функции тромбоцитов описаны при применении **цефаклора, цефазолина, цефамандола, цеффиксима, цефтриаксона, цефоперазона.**

Другие: обострение течения миастении *gravis* (**цефокситин**), острый ринит (**лоракарбеф**), алопеция (описано при назначении **цефуросксима** детям), преципитация кристаллов в желчном пузыре (**цефтриаксон**), реакции в месте инъекции.

- Реакции, не связанные с гиперчувствительностью или токсичностью:

- ✓ суперинфекция (например, кандидоз) в результате изменения микрофлоры;
- ✓ псевдомембранозный колит из-за чрезмерного размножения *C. difficile*, образующей токсин (при парентеральном применении встречается реже, чем при приеме внутрь);
- ✓ реакция Яриша–Герцгеймера при лечении болезни Лайма (лихорадка, сосудистый коллапс) из-за гиперчувствительности к антигенам, которые высвобождаются при быстром лизисе спирохет (описано при применении **цефуросксима**).

Взаимодействие с другими препаратами

При применении **цефазолина, цефамандола и цефоперазона** возможна непереносимость *алкоголя*.

Некоторые цефалоспорины (см. выше) усиливают действие *антикоагулянтов* и *антиагрегантов* и способствуют развитию геморрагических осложнений. Не следует одновременно назначать **цефоперазон** и *тромболитики*.

Прием *ранитидина* (это может относиться ко всем H₂-блокаторам) снижает всасывание **цефподоксима** и **цефуросксима**.

Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения проявляют активность в отношении грамположительных бактерий и кокков (за исключением энтерококков, пневмококков, *S. epidermidis* и метициллин-устойчивых *S. aureus*) и обладают умеренной активностью против грамотрицательных бактерий.

Есть мнение о недостаточной обоснованности применения цефалоспоринов I поколения для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей из-за их узкого спектра действия и распространения устойчивости.

Цефалексин — **цефрадин** и **цефазолин** — **цефалотин** считают взаимозаменяемыми (при этом дозы могут различаться).

■ Цефалексин

Оспексин (Osprexin)

Sandoz

Капсулы 250 и 500 мг
Таблетки 500 мг и 1 г
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл: флакон 60 и 100 мл

Палитрекс (Palitrex)

ICN

Капсулы 250 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 250 мг/5 мл: флакон 100 мл

Споридекс (Sporidex)

Ranbaxy

Капсулы 250 и 500 мг

Цефаклен (Cefaclen)

Slovakofarma

Таблетки 250 и 500 мг

Цефалексин (Cefalexin)

Многие

производители

Капсулы 250 и 500 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 250 мг/5 мл

Проявляет наибольшую активность в отношении грамположительных кокков. Применяют для лечения нетяжелых внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, мочевыводящих путей.

Цефалексин считают препаратом 2-го ряда при стрептококковом тонзиллофарингите.

Заменяет **цефазолин** в ступенчатой схеме.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 0,5–1 г 4 раза в день, при стрептококковом тонзиллофарингите — по 0,5 г 2 раза в день в течение 10 суток. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Для профилактики рецидива инфекции мочевыводящих путей назначают взрослым по 125 мг на ночь в течение нескольких дней.

Доза у детей составляет 45 мг/кг/сутки на 3 приема, при стрептококковом тонзиллофарингите — 12,5–25 мг/кг/сутки на 2 приема в течение 10 суток.

■ Цефадроксил

Баксан (Baxan)

Bristol-Myers

Squibb

Капсулы 500 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл и 500 мг/5 мл: флаконы 60 мл

Проявляет наибольшую активность в отношении грамположительных кокков. Применяют для лечения нетяжелых внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым 1–2 г/сутки на 1–2 приема, детям — 30 мг/кг/сутки на 2 приема. При нарушении функции почек снижают дозу и увеличивают интервалы между введениями.

■ Цефрадин**Велосеф (Velosef)**

| | |
|----------------------|--|
| <i>Bristol-Myers</i> | Капсулы 250 и 500 мг |
| <i>Squibb</i> | Порошок для приема внутрь в виде сиропа 250 мг/5 мл: флакон 100 мл Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |

Проявляет наибольшую активность в отношении грамположительных кокков. Применяют для лечения внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, а также для химиопрофилактики в хирургии.

При нарушении функции почек снижают дозу и увеличивают интервалы между введениями.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым по 250–500 мг 3–4 раза в день или по 500 мг–1 г 2 раза в день.

У детей доза составляет 25–50 мг/кг/сутки на 2–4 приема.

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 0,5–1 г через каждые 6 ч (в тяжелых случаях — до 8 г/сутки), детям — 50–100 мг/кг/сутки на 4 введения.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1 г внутримышечно или внутривенно за 0,5–1,5 ч до операции, затем по 1 г через каждые 4–6 ч в течение первых суток.

■ Цефазолин**Золфин (Zolfin)**

| | |
|-------------|--|
| <i>Ipsa</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|-------------|--|

Ифизол (Ifizol)

| | |
|---------------|--|
| <i>Unique</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25, 0,5 и 1 г |
|---------------|--|

Кефзол (Kefzol)

| | |
|--------------|--|
| <i>Lilly</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|--------------|--|

Лизолин (Lysolin)

| | |
|-------------|--|
| <i>Lyka</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|-------------|--|

Нацеф (Nacef)

| | |
|----------------|--|
| <i>АБОЛмед</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|----------------|--|

Оризолин (Orisolin)

| | |
|---------------|--|
| <i>Cadila</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25, 0,5 и 1 г |
|---------------|--|

Рефлин (Reflin)

| | |
|----------------|--|
| <i>Ranbaxy</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|----------------|--|

Тотацеф (Totacef)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|-----------------------------|--|

Цефазолин (Cefazolin)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25, 0,5 и 1 г |
|-----------------------------|--|

Цефамезин (Cefamezin)

| | |
|-------------|--|
| <i>КРКА</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
|-------------|--|

Цефезол (Cefezol)

| | |
|---------------|--|
| <i>Ферейн</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
|---------------|--|

Цефзолин (Cefzolin)

| | |
|-------------|--|
| <i>Agio</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
|-------------|--|

Цефоприд (Cefoprid)

| | |
|------------|--|
| <i>Sup</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25, 0,5 и 1 г |
|------------|--|

Проявляет наибольшую активность в отношении грамположительных кокков. Применяют для лечения инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей (в т. ч. у беременных), костей и суставов, а также для химиопрофилактики в хирургии.

Возможна замена цефазолина в ступенчатой схеме на **цефалексин**.

Дозировка и применение*Парентерально* ▶

Назначают внутримышечно взрослым по 1 г через каждые 12 ч, детям — 50–100 мг/кг/сутки на 2–3 введения. В тяжелых случаях назначают внутривенно по 1 г через каждые 6–8 ч. Максимальная суточная доза — 12 г. При нарушении функции почек снижают дозу и увеличивают интервалы между введениями.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1–2 г внутримышечно или внутривенно за 0,5–1,5 ч до операции (если операция длится более 3–4 ч, вводят еще 1 г), затем по 1 г через каждые 8 ч в течение первых суток.

■ Цефалотин**Цефалотин (Cefalotinum)**

| | |
|---------------|--|
| <i>Синтез</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
|---------------|--|

Спектр действия и применение см. *Цефазолин*. В большей степени оказывает нефротоксичный эффект и преходящее повышение активности в крови печеночных ферментов.

Дозировка и применение*Парентерально* ▶

Назначают внутримышечно или внутривенно взрослым по 0,5–2 г через каждые 6 ч, детям —

50–100 мг/кг/сутки на 3–4 введения. Максимальная суточная доза — 12 г.

Цефалоспорины II поколения

Цефалоспорины II поколения более эффективны в отношении грамотрицательных микроорганизмов и более устойчивы к воздействию β-лактамаз, чем цефалоспорины I поколения. Кроме того, они активны в отношении некоторых возбудителей, которые устойчивы к другим цефалоспорином: *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*.

К цефалоспорином II поколения по механизму действия и спектру активности примыкают цефамицины (**цефокситин**) и карбацефемы (**лоракарбеф**).

■ Цефуросим

| | |
|---|--|
| Аксетин (Axetin) <i>Medochemie</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 750 мг и 1,5 г |
| Зинацеф (Zinacef) <i>Glaxo</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 750 мг и 1,5 г |
| Зинекс (Zinex) <i>Pharmacare</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Зиннат (Zinnat) <i>Glaxo</i> | Таблетки 125, 250 и 500 мг Гранулы для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл: флакон 50 и 100 мл |
| Кетоцеф (Ketocef) <i>Pliva</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 750 мг и 1,5 г |
| Суперо (Supero) <i>Life Pharma</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 750 мг |
| Цефурабол (Cefurabolum) <i>АБОЛмед</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250, 750 мг и 1,5 г |
| Цефуросим (Cefuroxim) <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 750 мг, 1,5 г |
| Цефурус (Cefurus) <i>Синтез</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 750 мг и 1,5 г |

Натриевую соль цефуросима применяют парентерально, аксетил цефуросима — внутрь. Их можно использовать в ступенчатой схеме лечения.

Назначают для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, болезни Лайма, гонорее, сепсиса, менингита, а также для химиопрофилактики в хирургии.

При нарушении функции почек снижают дозу и увеличивают интервалы между введениями.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 250 мг 2 раза в день, в тяжелых случаях дозу увеличивают вдвое.

При неосложненной гонорее принимают 1 г однократно.

При болезни Лайма взрослые и подростки старше 12 лет принимают по 500 мг 2 раза в день в течение 20 суток.

Детям 3–6 месяцев назначают по 40–60 мг (в тяжелых случаях — до 90 мг) 2 раза в день, в возрасте от 6 месяцев до 2 лет — по 60–120 мг (до 180 мг) 2 раза в день, 2–12 лет — по 125 мг (до 250 мг) 2 раза в день. Не следует превышать суточную дозу 500 мг.

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 750 мг 3 раза в день, при необходимости дозу увеличивают до 1,5 г 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 6 г. Возможен переход на прием цефуросима аксетила внутрь.

Доза для детей составляет 30–100 мг/кг/сутки на 3–4 введения (обычно — 60 мг/кг/сутки).

При неосложненной гонорее вводят 1,5 г однократно.

При менингите доза составляет для взрослых по 3 г через каждые 8 ч, для детей — 150–250 мг/кг/сутки, для новорожденных 100 мг/кг/сутки.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1,5 г внутримышечно или внутривенно при введении в анестезию, затем назначают по 750 мг через 8 и 16 ч.

■ Цефаклор

| | |
|---|--|
| Альфацет (Alfacet) <i>ICN</i> | Капсулы 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл: флакон 60 мл |
| Верцеф (Vercet) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 375 мг |
| Цеклор (Ceclor) <i>Lilly</i> | Капсулы 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл: флакон 60 мл |
| Цефаклор (Cefaclor) <i>Многие производители</i> | Капсулы 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл: флакон 100 мл |

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, а также гонорее.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 250 мг 3 раза в день, при необходимости дозу повышают до 4 г/сутки. При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

При неосложненной гонорее принимают однократно 3 г.

Детям назначают 20 мг/кг/сутки на 3 приема, в тяжелых случаях — до 40 мг/кг/сутки (не более 1 г/сутки).

■ Лоракарбеф

Лорабид (Lorabid)

Lilly

Капсулы 200 и 400 мг
Порошок для приема внутрь в виде
суспензии 100 мг/5 мл и
200 мг/5 мл: флакон 50, 75 и 100 мл

Карбацефем, применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 200–400 мг 2 раза в день, детям в возрасте от 6 месяцев до 13 лет — 15–30 мг/кг/сутки на 2 приема. При нарушении функции почек увеличивают интервал между введениями.

■ Цефамандол

Мандол (Mandol)

Lilly

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5, 1 и 2 г

Цефат (Cefat)

Синтез

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Цефамабол (Cefamabol)

АБОЛмед

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, сепсиса, менингита и эндокардита, а также для химиопрофилактики в хирургии.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Взрослым назначают внутримышечно или внутривенно по 0,5–1 г через каждые 8 ч, в тяжелых случаях — по 2 г через каждые 4 ч. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Детям старше 3 месяцев назначают 50–100 мг/кг/сутки (до 150 мг/кг/сутки) на введения через каждые 4–8 ч.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят взрослым 1–2 г внутримышечно или внутривенно за 30–60 мин до операции, затем назначают в обычной дозировке (по 1 г через каждые 8 ч), детям — по 50–100 мг/кг по указанной схеме.

■ Цефокситин

Анаэроцеф (Anaerocéf)

АБОЛмед

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Мефоксин (Mefoxin)

Merck

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 и 2 г

Цефамицин, применяют для лечения инфекций дыхательных путей (в т. ч. эмпиемы и абсцесса легких), мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, гонореи, сепсиса, эндокардита, а также для химиопрофилактики в хирургии. Более активен в отношении грамотрицательной флоры и анаэробов (в т. ч. *Bacteroides fragilis*).

Не применяют для лечения менингита.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 1–2 г через каждые 6–8 ч, детям старше 3 месяцев по 20–40 мг/кг через каждые 6–8 ч. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/кг (12 г).

При неосложненной гонорее вводят внутримышечно 2 г (возможна комбинация с пробенцидом 1 г внутрь).

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 2 г внутримышечно или внутривенно за 30–60 мин до операции, затем назначают по 2 г через 6 и 12 ч. При операции кесарева сечения вводят 2 г после пережатия пуповины, затем по 2 г через 4 и 8 ч. При трансуретральной простатэктомии назначают 1 г перед вмешательством, затем по 1 г через каждые 8 ч в течение до 5 суток.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения не так эффективны в отношении грамположительных кокков, как препараты I поколения, но значительно активнее в отношении представителей *Enterobacteriaceae* (в т. ч. в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов). **Цефтазидим** и **цефоперазон** активны также в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочки).

Широкий спектр действия препаратов III поколения чаще способствует развитию суперинфекции.

Цефотаксим и **цефтриаксон** считают взаимозаменяемыми (при этом дозы отличаются).

■ Цефиксим

Супракс (Suprax)

Gedeon Richter

Капсулы 200 и 400 мг
Гранулы для приема внутрь в виде
суспензии 100 мг/5 мл: флакон

Применяют для лечения инфекций дыхательных, желчевыводящих и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, неосложненной гонореи, а также бактериальной дизентерии (шигеллеза). Активен в отношении *H. influenzae*, в меньшей степени действует на стафилококки.

Возможно использование в ступенчатой схеме после применения цефалоспоринов III поколения.

Не назначают детям до 6 месяцев.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 400 мг/сутки на 1–2 приема, детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет — 8 мг/кг/сутки на 1–2 приема (не более 400 мг/сутки). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

При неосложненной гонорее принимают 400 мг однократно.

■ Цефподоксим**Орелокс (Orelox)**

Aventis Таблетки 100 мг

Цеподем (Cepodem)

Ranbaxy Таблетки 100 и 200 мг

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей и неосложненной гонорее.

Производитель рекомендует не назначать цефподоксим детям младше 12 лет.

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет 200–400 мг/сутки на 2 приема. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

При неосложненной гонорее принимают 200 мг однократно.

■ Цефтибутен**Цедекс (Cedax)**

Schering-Plough Капсулы 400 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 180 мг/5 мл: флакон 30 мл

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, энтерита и гастроэнтерита (вызванных *Salmonella*, *Shigella* и *E.coli*). Мало активен в отношении стафилококков, пневмококков и зеленящих стрептококков (*S.viridans*).

Дозировка и применение**Внутрь** ▶

Назначают взрослым 400 мг/сутки на 1–2 приема, детям старше 6 месяцев — 9 мг/кг/сутки (максимально 400 мг/сутки). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

■ Цефотаксим**Клафобрин (Clafobrin)**

Ферейн Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г

Клафоран (Claforan)

Aventis Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Лифоран (Lyforan)

Lyka Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг, 1 г

Оритаксим (Oritaxim)

Cadila Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг, 1 г

Талцеф (Talcef)

Ipsa Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг и 1 г

Тарцефоксим (Tarcefoksym)

Polfa Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Тиротакс (Tirotax)

Nikma Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г

Цефабол (Cefabolum)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г

Цефантрал (Cefantral)

Lipin Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг и 1 г

Цефосин (Cefocin)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г

Цефотаксим (Cefotaxime)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг, 1 и 2 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, сепсиса, а также менингита, гонорее и для химиопротекции в хирургии. Недостаточно эффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Дозировка и применение**Парентерально** ▶

Назначают взрослым по 1–2 г через каждые 6–8 ч (при инфекциях мочевыводящих путей — по 1 г через каждые 12 ч). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

При неосложненной гонорее назначают 0,5–1 г внутримышечно однократно, при диссеминированной инфекции — по 1 г внутримышечно или внутривенно через каждые 8 ч.

Таблица 87–10. Дозировка цефотаксима у детей

| | Суточная доза | Кратность введения |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Недоношенные и грудные дети до 1 недели | 50–100 мг/кг | На 2 введения |
| Недоношенные и грудные дети 1–4 недели | 75–150 мг/кг | На 3 введения |
| Масса тела менее 50 кг | 50–100 мг/кг | На 3–4 введения |
| Масса тела более 50 кг | См. дозы для взрослых | См. дозы для взрослых |

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1 г внутримышечно или внутривенно за 30–60 мин до операции, затем назначают по 1 г через 6 и 12 ч.

Доза у детей представлена в таблице 87–10.

■ Цефтриаксон

| | |
|---|--|
| Азаран (Azaran) <i>Hemofarm</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Аксоне (Axone) <i>Ajanta</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Биотраксон (Biotrakson) <i>Bioton</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Ифициф (Ificief) <i>Unique</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг и 1 г |
| Лендацин (Lendacin) <i>Lek</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 мг и 1 г |
| Лифаксон (Lifaxon) <i>Лука</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Лонгацеф (Longaceph) <i>ICN</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 мг и 1 г |
| Мегион (Megion) <i>Hikma</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г |
| Медаксон (Medaxone) <i>Medochemie</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |
| Мовигип (Movigip) <i>Youcare</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 и 2 г |
| Офраммакс (Oframax) <i>Ranbaxy</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 мг и 1 г |
| Росин (Rosin) <i>Grand Medical</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Роцефин (Rocephin) <i>Roche</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг и 1 и 2 г |
| Терцеф (Tercef) <i>Balkanpharma</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Тороцеф (Toroccef) <i>Torrent</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 мг и 1 г |
| Форцеф (Forcef) <i>Bilim</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г |
| Хизон (Hizone) <i>Shin Poong</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г |
| Цефаксон (Cefaxon) <i>Lupin</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг и 1 г |
| Цефамед (Cefamed) <i>World Medicine</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г |

Цефикар (Ceficare)

Pharmacare Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Цефсон (Cefson)

Mustafa Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Цефтриабол (Ceftriabolum)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Цефтриаксон (Ceftriaxon)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, сепсиса, менингита, эндокардита, гонореи (в т. ч. во время беременности), сифилиса, болезни Лайма, брюшно-го тифа и паратифозных инфекций, а также для химиопрофилактики в хирургии.

Выводится почками и с желчью, при нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1–2 г 1 раз в сутки или через каждые 12 ч (в тяжелых случаях дозу повышают до 4 г/сутки).

При неосложненной гонорее вводят однократно внутримышечно 250 мг, при диссеминированной инфекции — по 1 г внутримышечно или внутривенно 1 раз в день.

При сифилисе назначают по 0,5 г внутримышечно через день (на курс при раннем сифилисе — 5 инъекций, при позднем — 10 инъекций).

В поздней стадии болезни Лайма (при неврологических нарушениях, артрите и кардите) назначают 2 г/сутки внутривенно в течение 14–28 дней.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1–2 г внутримышечно или внутривенно за 30–60 мин до операции однократно.

Детям младше 12 лет назначают 50–75 мг/кг/сутки (не более 2 г/сутки) на 2 введения; при менингите возможно введение стартовой дозы 100 мг/кг/сутки (не более 4 г/сутки).

■ Цефтазидим

Вицеф (Vicef)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Кефадим (Kefadim)

Lilly Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Орзид (Orzid)

Orchid Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,25, 0,5 и 1 г

Фортазим (Fortazim)

Agio Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Фортоферин (Fortoferin)

Ферейн Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Фортум (Fortum)

Glaxo Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250 и 500 мг и 1 и 2 г

Цефзид (Cefzid)

Protech Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Цефтазидим (Ceftazidime)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5, 1 и 2 г

Цефтидин (Ceftidin)

Лука Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, сепсиса, менингита, а также для химиопрофилактики в урологии (при операциях на предстательной железе). Особенно эффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно 1–6 г/сутки на 2–3 введения (от 0,5 г через каждые 12 ч при инфекциях мочевыводящих путей до 2 г через каждые 8 ч при менингите). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Для профилактики инфекционных осложнений при операциях на предстательной железе вводят 1 г при введении в анестезию; вторую дозу 1 г вводят после удаления катетера.

Детям старше 2 месяцев назначают 50–100 мг/кг/сутки на 2–3 введения, при менингите, муковисцидозе и ослабленном иммунитете — до 150 мг/кг/сутки (максимально 6 г/сутки).

У новорожденных до 2 месяцев доза составляет 25–60 мг/кг/сутки на 2 введения.

■ Цефтизоксим**Эпоцелин (Epopelin)**

Fujisawa Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, а также гонорее, сепсиса, менингита.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 1–2 г через каждые 8–12 ч (максимально 12 г/сутки). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

При неосложненной гонорее вводят 1 г внутримышечно однократно.

Детям старше 3 месяцев назначают 30–60 мг/кг/сутки (до 150 мг/кг/сутки) на 2–4 введения.

■ Цефоперазон**Дардум (Dardum)**

Lisapharma Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Медоцеф (Medoccef)

Medochemie Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 и 2 г

Мовопериз (Movoperiz)

Youcare Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Операз (Operaz)

Protech Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 г

Цефобид (Cefobid)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг, 1 и 2 г

Цефоперабол (Cefoperabol)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг, 1 и 2 г

Цефоперус (Cefoperus)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5, 1 и 2 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, а также гонорее, сепсиса, менингита. Активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

В отличие от большинства других цефалоспоринов, в большей степени выводится с желчью (70–80%). При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Комбинацию цефоперазона с сульбактамом см. ниже.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно 2–4 г/сутки на введения через каждые 12 ч, в тяжелых случаях суточную дозу можно увеличить до 12 г на 3 введения.

При неосложненной гонорее мужчинам вводят внутримышечно 1 г однократно, женщинам — 1–2 г, при осложненной гонорее — 2–3 г однократно.

Детям назначают 50–200 мг/кг/сутки на 2 введения.

■ Цефоперазон + сульбактам**Сульмовер (Sulmover)**

Suzhou Порошок лиоф. для инъекций: флакон
Dawnrays 1 + 1 г

Сульперазон (Sulperazon)*

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флакон
1 г цефоперазона + 1 г сульбактама ■■■▶

Сульперацеф (Sulperacef)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25 + 0,25 г, 0,5 + 0,5 г и 1 + 1 г

Сульцеф (Sulcef)

Medochemie Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 + 1 г

Сульцефазон (Sulcefazon)

Биохимик Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25 + 0,25 г, 0,5 + 0,5 г и 1 + 1 г

Цебанекс (Cebanex)

Orchid Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 + 0,5 г

* В некоторых странах известен под торговым названием **Стизон (Stizon)**.

За счет добавления ингибитора β-лактамаз спектр действия цефоперазона расширен в отношении *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacteriodes*. Возможно применение препарата в виде монотерапии, в т. ч. при нейтропенической лихорадке.

Допустимо применение у новорожденных; безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Дозировка и применение*Парентерально ▶*

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно 2–4 г/сутки (в пересчете на цефоперазон) на введения через каждые 12 ч; максимальная суточная доза — 8 г. Доза для детей составляет 40–80 мг/кг/сутки на 2–4 введения (в особо тяжелых случаях — 160 мг/кг/сутки).

При нарушении функции почек дозу снижают (при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин — до 1 г через каждые 12 ч, менее 15 мл/мин — по 0,5 г через каждые 12 ч).

Цефалоспорины IV поколения

Цефалоспорины IV поколения близки по спектру действия к препаратам III поколения, но отличаются большей активностью в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих микроорганизмов и более высокой устойчивостью к β-лактамазам.

■ Цефепим**Максипим (Maxipim)**

Bristol-Myers Squibb Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг и 1 г

Максифеф (Maxicef)

АБОЛмед Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,5 и 1 г

Цефепим (Cefepim)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, а также сепсиса. *Bacteriodes fragilis* проявляют устойчивость

(необходима комбинация с антианаэробным препаратом). Не применяют для лечения менингита.

Дозировка и применение*Парентерально ▶*

Назначают взрослым и подросткам старше 13 лет внутримышечно или внутривенно по 1 г через каждые 12 ч, в тяжелых случаях дозу можно увеличить до 2 г через каждые 8–12 ч. При почечной недостаточности дозу снижают.

Детям в возрасте от 2 месяцев до 12 лет назначают по 50 мг/кг через каждые 12 ч, в тяжелых случаях — через каждые 8 ч.

Другие β-лактамы антибиотики**Карбапенемы**

Класс β-лактамов антибиотиков широкого спектра действия. **Дорипенем, имипенем/циластатин и меропенем** оказывают бактерицидный эффект в отношении большинства значимых патогенных микроорганизмов, в т. ч. в отношении так называемых «проблемных» возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacteriodes fragilis*). Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) и *Enterococcus faecium* проявляют устойчивость. Кроме того, после внедрения карбапенемов в клиническую практику отмечен рост устойчивости к ним патогенной флоры, особенно в отделениях интенсивной терапии.

Дорипенем, имипенем/циластатин и меропенем применяют для лечения тяжелых инфекций, в т. ч. госпитальных. Их относят к препаратам резерва; в настоящее время карбапенемы предложены для деэскалационной терапии (см. стр. 639). Меропенем используют также для лечения менингита.

Эртапенем не обладает активностью в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих микроорганизмов, поэтому его не применяют для лечения нозокомиальных инфекций, особенно в практике интенсивной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность (возможна перекрестная аллергия между β-лактамами антибиотиками: пенициллинами, цефалоспоринами и карбапенемами).

Во время беременности применяют по строгим показаниям, кормление грудью на время лечения следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: парестезии, головная боль; возможны также миоклония, возбуждение, спутанность сознания, судороги (чаще при использовании **имипенема/циластатина**, но возможны при назначении других карбапенемов).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, глосит, гиперсаливация, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, редко — гепатит.

Со стороны выделительной системы: олигурия/анурия, полиурия, повышение концентрации в крови мочевины и креатинина, изменение цвета мочи.

Со стороны системы крови: эозинофилия, лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз, тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия.

Другие: аллергические реакции, реакции в месте введения.

Не связанные с токсичностью: суперинфекция (кандидоз, псевдомембранозный колит).

Взаимодействие с другими препаратами

Карбапенемы не следует комбинировать с другими β-лактамами антибиотиками ввиду их антагонизма.

Комбинация **имипенема/циластатина** с *ганцикловиром* увеличивает риск развития генерализованных судорог.

■ Дорипенем

Дорипрекс (Doriprex)

Janssen-Cilag

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг

Применяют для лечения нозокомиальных инфекций дыхательных путей, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекций, в т.ч. вызванных полирезистентными штаммами.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят взрослым медленно (в течение 1 ч) по 500 мг через 8 ч в течение до 14 суток.

При умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) доза составляет по 250 мг через 8 ч, при выраженном нарушении (КК 10–30 мл/мин) — по 250 мг через 12 ч.

У пожилых и при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется.

■ Имипенем + циластатин

Тиенам (Tienam)

Merck

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 + 500 мг и 1 + 1 г

Цилапенем (Cilapenem)

Белмедпрепараты

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 0,5 г (0,25 + 0,25) и 1 г (0,5 + 0,5)

Комбинация антибиотика имипенема (производного тиенамицина) и циластатина — фермента, ингибирующего метаболизм имипенема в почках.

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т.ч. перитонита), гинекологических заболеваний, эндокардита и сепсиса, а также для химиопрофилактики в хирургии.

Не применяют для лечения менингита.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Внимание! Форму для внутривенного введения нельзя применять внутримышечно, форму для внутримышечного применения не вводят внутривенно.

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно (медленно капельно) 1–2 г/сутки (в расчете на имипенем) на 3–4 введения (максимально до 4 г/сутки, или 50 мг/кг/сутки). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят 1 г внутривенно при введении в анестезию и 1 г через 3 ч; в случае высокого риска развития гнойных осложнений вводят дополнительно по 0,5 г через 8 и 16 ч после окончания операции.

У детей с массой тела более 40 кг дозировка как у взрослых, с массой тела менее 40 кг — по 15 мг/кг через каждые 6 ч (не более 2 г/сутки).

■ Меропенем

Меронем (Meroneм)

AstraZeneca

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Меропенабол (Meropenabol)

АБОЛмед

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Меропенем (Meropenem)

Многие

производители

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Паинем (Painem)

АБЦ Фарма

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 0,5 и 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (в т.ч. перитонита), гинекологических заболеваний, менингита и сепсиса.

Вводят только внутривенно. Не назначают детям до 3 месяцев.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Назначают взрослым по 0,5–1 г через каждые 8 ч (можно вводить быстро в течение 5 мин), при менингите — по 2 г через каждые 8 ч. При нарушении функции почек дозу снижают.

Детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет назначают по 10–20 мг/кг через каждые 8 ч, при менингите — по 40 мг/кг через каждые 8 ч. У детей с массой тела более 50 кг дозировка, как у взрослых.

■ Эртапенем

Инванз (Invanz)

Merck

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, ор-

ганов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний и сепсиса.

Безопасность применения у детей не установлена.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Обычная доза для взрослых составляет 1 г 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно (в виде инфузии в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида в течение 30 мин). При нарушении функции почек (клиренс креатинина не более 30 мл/мин) дозу снижают вдвое.

Монобактамы

■ Азтреонам

Азактам (Azactam)

Bristol-Myers
Squibb

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг, 1 и 2 г

Монобактам (моноциклический β -лактамыный антибиотик) нарушает синтез элементов микробной стенки и, таким образом, оказывает бактерицидное действие. Активен в отношении грамотрицательных возбудителей, в т. ч. *Ps. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* и *N. gonorrhoeae*. Устойчив к воздействию β -лактамаз. Не действует на грамположительные кокки и анаэробы.

Азтреонам считают препаратом резерва для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной флорой: инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, менингита и сепсиса, а также для химиопрофилактики в хирургии. Описана возможность использования при неосложненной гонорее (как альтернатива спектиномицину).

При эмпирической терапии тяжелых инфекций его комбинируют с препаратами, активными в отношении грамположительных кокков (но не с β -лактамами) и анаэробов.

Противопоказания

Гиперчувствительность (допустимо применение при аллергии к другим β -лактамыным антибиотикам).

Применяют во время беременности по строгим показаниям; грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают новорожденным.

Побочные действия

Головная боль, спутанность сознания, потливость, нарушение сердечного ритма, эозинофилия, увеличение протромбинового времени, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, повышение активности печеночных ферментов в крови, боли в мышцах и костях, кожные высыпания, токсический эпидермальный некролиз, реакции в месте инъекции.

Взаимодействие с другими препаратами

Пробенецид и *фуросемид* повышают концентрацию азтреонама в крови.

Не назначают β -лактамыные антибиотики одновременно с азтреонамом.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 0,5–2 г через каждые 8–12 ч, максимальная суточная доза — 8 г. При нарушении функции почек дозу снижают вдвое.

При неосложненной гонорее вводят 1 г внутримышечно однократно.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят по 1 г непосредственно перед операцией и через 8 и 16 ч.

Детям в возрасте от 1 недели до 2 лет назначают по 30 мг/кг через каждые 6–8 ч, старше 2 лет — по 50 мг/кг через каждые 6–8 ч.

Аминогликозиды

Основой структуры аминогликозидов является аминосохарид, соединенный гликозидной связью с агликоновым фрагментом. Аминогликозиды необратимо связываются с 30S субъединицей рибосом бактерий и подавляют синтез белка. В больших дозах оказывают бактерицидное действие за счет повышения проницаемости клеточной мембраны.

Аминогликозиды обладают широким спектром действия: они активны в отношении грамотрицательной флоры семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*), а также стафилококков (кроме MRSA). Не действуют на пневмококки. **Стрептомицин** и **гентамицин** эффективны в отношении энтерококков.

Аминогликозиды плохо всасываются из ЖКТ и слабо проникают в большинство клеток и тканей, включая внутриглазную и спинномозговую жидкости. Они быстро выделяются почками посредством клубочковой фильтрации (в основном, в неизменном виде), при нарушении функции почек кумулируют.

Аминогликозиды обладают узкой терапевтической широтой и требуют тщательного подбора дозы. Дозировку аминогликозидов при нарушении функции почек см. таблицу 87–11. У пациентов с ожирением дозу рассчитывают на «идеальный» вес тела. Рекомендуют контролировать концентрацию аминогликозидов в крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек, у пожилых, при длительном курсе лечения (более 10 суток), а также при одновременном применении ототоксичных и нефротоксичных препаратов. Возраст также значительно влияет на пик концентрации; пик обычно ниже у маленьких детей и новорожденных.

Расчет клиренса креатинина см. стр. 637.

Пик концентрации определяет терапевтический уровень аминогликозида в крови, минимум концентрации говорит о возможности кумуляции. Обычно контролируют концентрацию препарата через 48 ч от начала лечения и затем каждые 3–4 суток; пик концентрации измеряют через 30 мин после внутривенного введения

Таблица 87–11. Дозировка аминогликозидов при нарушении функции почек (Bartlett, 2000)

| Препарат | Нагрузочная доза, мг/кг | Поддерживающая доза, мг/кг | |
|------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | КК более 70 мл/мин | КК менее 70 мл/мин |
| Амикацин | 8 мг/кг | 7,5–8,0 мг/кг/8 ч | 0,12 × КК = мг/кг/8 ч |
| Гентамицин | 2 мг/кг | 1,7–2,0 мг/кг/8 ч | 0,03 × КК = мг/кг/8 ч |
| Нетилмицин | 2,2 мг/кг | 2,0–2,2 мг/кг/8 ч | 0,03 × КК = мг/кг/8 ч |
| Тобрамицин | 2 мг/кг | 1,7–2,0 мг/кг/8 ч | 0,03 × КК = мг/кг/8 ч |
| Канамицин | 8 мг/кг | 7,5–8,0 мг/кг/8 ч | 0,12 × КК = мг/кг/8 ч |

и через 1 ч после внутримышечного; минимум — перед очередным введением (через 8 ч после очередной дозы). Контроль необходим также при изменении дозировки и изменении функции почек.

Учитывая, что бактерицидный эффект связан с пиковой концентрацией аминогликозида в крови, а токсический — с минимумом, предложен режим дозирования в виде однократной инъекции суточной дозы. Показано, что такой режим сравним с традиционным по антибактериальному эффекту (кроме лечения эндокардита), но снижает риск нефротоксичности. Ототоксичность не зависит от кратности введения.

Выделяют три поколения аминогликозидов (см. таблицу 87–12). **Стрептомицин** и **канамицин** применяют для лечения туберкулеза (см. стр. 691), **неомицин** и **канамицин** назначают внутрь для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке и для лечения печеночной энцефалопатии, например, после состоявшегося кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Аминогликозиды II и III поколения, в основном, используют для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными аэробами. Они обладают недостаточной активностью в отношении анаэробов, факультативных анаэробов и грамположительных бактерий. Для лечения тяжелых инфекций их сочетают с **β-лактамами антибиотиками**. Аминогликозиды обладают синергизмом с **антипсевдомонадными пенициллинами** в отношении синегнойной палочки.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия между различными аминогликозидами).

Осторожно назначают при наличии кохлео-вестибулярных расстройств, нарушении функции почек, миастении *gravis* (см. Побочные действия).

Таблица 87–12. Классификация аминогликозидов

| | |
|------------------------------|--|
| Аминогликозиды I поколения | Стрептомицин Канамицин Неомицин |
| Аминогликозиды II поколения | Гентамицин Нетилмицин Тобрамицин |
| Аминогликозиды III поколения | Амикацин |

Не применяют во время беременности (используют только по жизненным показаниям), грудное вскармливание следует прекратить. Осторожно назначают грудным детям (особенно недоношенным).

Безопасность применения более 14 суток не установлена (за исключением применения **стрептомицина** при туберкулезе).

Побочные действия

Реакции гиперчувствительности при применении аминогликозидов встречаются редко. Описаны кожная сыпь, эозинофилия, лихорадка, появление в крови патологических форменных элементов; возможны также отек Квинке, эксфолиативный дерматит, а также анафилактический шок.

Наряду с обычными побочными эффектами при применении антибиотиков (кандидоз, псевдомембранозный колит), аминогликозиды обладают прямой токсичностью:

● Ототоксичность

Аминогликозиды накапливаются в перилимфе и эндолимфе внутреннего уха, вызывая необратимую прогрессирующую деструкцию вестибулярных и слуховых чувствительных клеток. Степень стойкой утраты функции прямо зависит от числа поврежденных клеток; она повышается при длительном приеме препарата. Пожилые пациенты более подвержены этому эффекту, потому что число чувствительных клеток уменьшается с возрастом; риск также выше у пациентов с уже имеющимся нарушением слуха и при нарушении функции почек (вследствие кумуляции аминогликозидов). Так как клетки, чувствительные к высоким частотам, погибают первыми, пациенты могут вообще не предъявлять жалоб или жаловаться на звон в ушах, который продолжается иногда в течение нескольких дней после прекращения приема препарата. Первоначально изменения могут быть обратимыми при назначении **препаратов кальция**, но ретроградная дегенерация слухового нерва приводит к необратимой потере слуха; она может наступить даже спустя несколько недель после отмены препарата.

Первым симптомом, свидетельствующим о нарушении функции лабиринта, может быть сильная головная боль в течение 1–2 дней. Острый лабиринтит характеризуется тошнотой, рвотой, нарушением равновесия и может продолжаться в течение 1–2 недель. Иногда он сочетается с нарушением прямохождения, особенно с

закрытыми глазами, затруднением чтения при максимальном отведении глаз, спонтанным нистагмом. Хронический лабиринтит может не проявляться никакими симптомами в положении пациента лежа; затруднения появляются при ходьбе, резких движениях, возможна атакия. Фаза компенсации может длиться 12–18 месяцев, в течение которых симптомы проявляются только при закрытых глазах.

Относительная ототоксичность аминогликозидов представлена в виде схемы.

Схема 87–1. Относительная ототоксичность аминогликозидов

Стрептомицин = канамицин > амикацин = гентамицин
= тобрамицин > нетилмицин

● Нефротоксичность

Повреждение почек является результатом накопления и задержки препарата клетками проксимальных канальцев в коре почек. Нефротоксичность обычно обратима, потому что эти клетки способны регенерировать (однако снижение экскреции препарата может способствовать ототоксичности). Нефротоксичность обычно проявляется через 5–7 суток лечения. Вначале обнаруживают умеренную протеинурию с гиалиновыми и зернистыми цилиндрами, через несколько дней снижается скорость клубочковой фильтрации, затем повышается концентрация мочевины и креатинина в крови.

Нефротоксичность зависит от дозы препарата и связана с постоянной концентрацией его в крови, превышающей критический уровень. Некоторые лекарственные средства при совместном применении могут потенцировать токсичность: *амфотерицин В*, *ванкомицин*, *цисплатин*, *циклоспорин*, *цефалотин* (относительно других цефалоспоринов достоверных данных нет), *энфлуран*.

Относительная нефротоксичность аминогликозидов представлена в виде схемы.

Схема 87–2. Относительная нефротоксичность аминогликозидов

Канамицин = амикацин = гентамицин = нетилмицин
> тобрамицин > стрептомицин

● Нервно-мышечная блокада

Аминогликозиды способствуют развитию паркинсонизма и нервно-мышечного блока, который может привести к острому мышечному параличу и апноэ. Это осложнение чаще встречается при применении **неомицина**, реже — **канамицина**, **амикацина**, **гентамицина** и **тобрамицина**. Обычно его описывали после внутривенного и внутримышечного введения, но есть сообщения о развитии нервно-мышечного блока после внутривенного, внутримышечного применения и даже после приема внутрь. Большинство сообщений связывает развитие блока с проведением анестезии и применением миорелаксантов. Риск выше

у пациентов с миастенией *gravis* и хроническими obstructивными заболеваниями легких.

При развитии нервно-мышечного блока может быть эффективно введение **солей кальция** и **антихолинэстеразных средств** (см. стр. 146).

● Нарушение функции зрительного нерва

Проявляется скотомой или увеличением слепого пятна; чаще вызывается **стрептомицином**.

● Другие

Встречаются также желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота), головная боль, слабость, сонливость.

Инtrateкальное введение больших доз **гентамицина** (до 40 мг/сутки) может вызвать тяжелые неврологические расстройства (описаны смертельные случаи).

Контроль

Функция почек, состояние слуха и вестибулярного аппарата.

Желательно контролировать концентрацию аминогликозидов в крови (см. таблицу 87–13).

Таблица 87–13. Терапевтические концентрации аминогликозидов в крови

| Препарат | Концентрация в крови, мкг/мл | |
|-------------------------|------------------------------|---------|
| | Пик | Минимум |
| Амикацин | 20–30 | 5–10 |
| Гентамицин ¹ | 6–10 | 2 |
| Нетилмицин | 6–10 | 2 |
| Тобрамицин | 4–10 | 2 |

¹Концентрация гентамицина при лечении бактериального эндокардита см. стр. 662.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды нельзя смешивать с другими антибиотиками и *гепарином* в одном шприце.

Нефротоксичные средства потенцируют токсичность аминогликозидов (см. выше).

Петлевые диуретики (например, *фуросемид* и *этакриновая кислота*) повышают риск проявления ототоксичности (риск еще выше при сопутствующей почечной недостаточности).

Некоторые НПВС (описано для *индометацина*, однако взаимодействие вероятно и для других НПВС) замедляют выведение аминогликозидов почками и повышают их концентрацию в крови (может потребоваться снижение дозы).

Аминогликозиды потенцируют действие *миорелаксантов* (деполяризующих и недеполяризующих). При одновременном применении *средств для ингаляционного наркоза*, *опиоидов* и *магния сульфата* повышается риск развития нервно-мышечного блока. *Амфотерицин В* также повышает риск развития угнетения дыхания.

Аминогликозиды, принимаемые внутрь (**неомицин**, **канамицин**, **паромомицин**), снижают биодоступность *метотрексата*, принимаемого внутрь.

■ Амикацин

Амикацин (Amicacin)

Многие производители Р-р для инъекций 100 и 500 мг/ампула 2 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флакон 250 и 500 мг

Амикин (Amikin)

Bristol-Myers Squibb Р-р для инъекций 100 и 500 мг/ампула 2 мл

Амицил (Amicilum)

Arterium Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25, 0,5 и 1 г

Орлобин (Orlobin)

Pharmacare Р-р для инъекций 100 и 500 мг/флакон 2 мл и 1 г/флакон 4 мл

Селемицин (Selemycin)

Medochemie Р-р для инъекций 100, 250 и 500 мг/ампула 2 мл

Производное канамицина, применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), менингита, эндокардита и сепсиса, в т. ч. вызванных возбудителями, устойчивыми к другим аминогликозидам. Препарат выбора для лечения нозокомиальных инфекций. Амикацин считают также препаратом резерва при туберкулезе (действует, в основном, на атипичные микобактерии, см. МАК-инфекция стр. 687).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым и подросткам внутримышечно или внутривенно в дозе 15 мг/кг/сутки на 1–3 введения, в тяжелых случаях суточную дозу повышают до 22,5 мг/кг. Не следует превышать курсовую дозу 15 г (в течение 5–7 суток для внутривенного применения и 7–10 суток — для внутримышечного).

При нарушении функции почек после введения нагрузочной дозы 7,5 мг/кг вводят поддерживающую дозу через каждые 12 ч. Поддерживающая доза = нагрузочная доза × (клиренс креатинина / должный клиренс креатинина).

Детям вводят 10 мг/кг, затем по 7,5 мг/кг через каждые 12 ч.

При МАК-инфекции доза составляет 15 мг/кг 1 раз в сутки (в комбинации с 3–5 препаратами).

Местно / интратекально ▶

Применяют для орошения раны, полости абсцесса, плевральной или брюшной полости, а также желудочков мозга в концентрации 0,25 % (2,5 мг/мл).

Доза для интратекального / внутривентрикулярного введения не должна превышать 8 мг/сутки.

■ Гентамицин

Гентамицин (Gentamicin)

Многие производители Р-р для инъекций 40 мг/мл: ампула 1 и 2 мл

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), менингита, эндокардита и сепсиса, а также для профилактики бактериального эндокардита и химиопрофилактики в хирургии. Описана возможность лечения гонореи.

Из-за недостаточной эффективности в отношении анаэробов, гемолитических стрептококков и энтерококков для эмпирического лечения тяжелой инфекции требуется комбинация с **β-лактамами антибиотиками** и/или метронидазолом.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно в дозе 3 мг/кг/сутки на 2–3 введения, в тяжелых случаях дозу повышают до 5 мг/кг/сутки, затем (через 3–4 дня) после клинического улучшения возвращаются к обычной дозировке.

Доза для недоношенных и детей до 1 недели составляет по 2,5–3 мг/кг через каждые 12 ч, более 1 недели — по 2,5 мг/кг через каждые 8 ч (детям раннего возраста назначают по жизненным показаниям), у старших детей доза как у взрослых.

При неосложненной гонорее вводят внутримышечно однократно 240–280 мг.

Для лечения бактериального стрептококкового или энтерококкового эндокардита доза гентамицина составляет по 80 мг 2 раза в день (в составе комбинированной терапии), при этом терапевтическая концентрация в крови должна быть: пик — 3–5 мкг/мл, минимум — менее 1 мкг/мл.

Для профилактики бактериального эндокардита при манипуляциях/операциях на ротовой полости, ЛОР-органах, ЖКТ или мочевыводящих путях вводят гентамицин 1,5 мг/кг (не более 80 мг) для взрослых или 2 мг/кг для детей внутримышечно или внутривенно за 0,5 ч до манипуляции/операции (в комбинации с **ампициллином**), затем принимают внутрь **амоксциллин** по 1,5 г (25 мг/кг для детей) через 6 ч или повторяют парентеральное введение гентамицина через 8 ч, как указано выше.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят внутривенно 5 мг/кг в комбинации с **клиндамицином** (в дозе 600 мг) при введении в анестезию.

Интратекально ▶

Вводят детям старше 3 месяцев по 1–2 мг 1 раз в сутки, взрослым — по 4–8 мг 1 раз в сутки.

■ Нетилмицин

Нетромицин (Netromycine)

Schering-Plough Р-р для инъекций 50 и 200 мг: флакон 2 мл

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и

суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), а также сепсиса, в т. ч. вызванных возбудителями, устойчивыми к другим аминогликозидам. Менее активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, чем другие аминогликозиды. Описана возможность лечения гонорей.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно и внутривенно в дозе 4–6 мг/кг/сутки на 2–3 введения, в тяжелых случаях суточную дозу повышают до 7,5 мг/кг, затем после клинического улучшения снижают до обычной.

Доза для грудных детей более 1 недели составляет 7,5–9 мг/кг/сутки на 3 введения, для недоношенных и детей до 1 недели — 6 мг/кг/сутки на 2 введения, у более старших детей — 6–7,5 мг/кг/сутки на 3 введения.

■ Тобрамицин

Брамитоб (Bramitob)

Chiesi Р-р для ингаляций 300 мг/4 мл

Бруламицин (Brulamycin)

Biogal Р-р для инъекций 40 мг/мл: ампула 1 и 2 мл

Небцин (Nebcin)

Lilly Р-р для инъекций 10 мг/мл и 40 мг/мл: ампула 2 мл

Тоби (Tobi)

Novartis Р-р для ингаляций 300 мг/5 мл

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), менингита и сепсиса. Более активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, чем гентамицин. Специальные формы вводят через небулайзер при хронических фиброзно-кистозных заболеваниях легких.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят взрослым внутримышечно или внутривенно насыщающую дозу 1,5–2 мг/кг, затем назначают 3 мг/кг/сутки на введения через каждые 8 ч, в тяжелых случаях дозу повышают до 5 мг/кг/сутки на введения через каждые 6 ч.

Детям назначают 6–7,5 мг/кг/сутки на 3–4 введения, недоношенным и новорожденным — 4 мг/кг/сутки.

Небулайзер ▶

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 300 мг через каждые 12 ч в циклическом режиме (в течение 28 суток с 28-дневным перерывом). Через каждые 6 месяцев необходим контроль функции почек. В случае развития бронхоспазма проводят обычную терапию.

■ Неомицин

Неомицина сульфат (Neomycini sulfatis)

Многие производители Таблетки 100 и 250 мг

Аминогликозид I поколения, из-за высокой токсичности применяют только местно или внутрь для деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке (в сочетании с **эритромицином**) и для лечения печеночной энцефалопатии, например, после перенесенного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

При приеме внутрь всасывается незначительно. В качестве побочных действий возможны гиперсаливация и стоматит. Неомицин входит в состав многих средств для местного применения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке назначают по 1 г ежедневно за 4 ч до операции, затем по 1 г через каждые 4 ч в течение 1–2 суток.

Для лечения печеночной энцефалопатии назначают до 4 г/сутки в течение до 14 дней.

Линкозамиды

Линкозамиды оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие (в зависимости от концентрации и возбудителя). Механизм действия обусловлен связыванием 30S субъединицы рибосом микроорганизмов. Хорошо проникают в различные ткани и жидкости организма (кроме ликвора).

Линкозамиды активны в отношении грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков), *Corynebacteria diphtheriae* (однако их обычно не применяют для лечения дифтерии), актиномицет, спорообразующих (*Clostridia perfringens*) и неспорообразующих (микоплазмы, бактероиды) анаэробов. Действуют на микроорганизмы, устойчивые к другим антибиотикам. Не назначают для лечения менингита. Имеется перекрестная устойчивость бактерий к линкомицину и клиндамицину.

Клиндамицин более активен в отношении анаэробов (в т. ч. *Bacteroides fragilis*), чем линкомицин, и входит в перечень жизненно необходимых антибиотиков ВОЗ, однако в последнее время отмечено увеличение количества устойчивых к клиндамицину штаммов.

Противопоказания

Гиперчувствительность, неспецифический язвенный колит, псевдомембранозный колит в анамнезе.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, а также при миастении *gravis*.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей до 1 месяца.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ (чаще всего): тошнота, рвота, диарея (до 30%), боли в эпигастрии, глоссит, стоматит,

преходящее повышение активности печеночных ферментов и билирубина.

Со стороны системы крови: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Другие: аллергические реакции (чаще сыпь и крапивница), реакции в месте введения. При быстром внутривенном введении возможно развитие артериальной гипотензии и сердечно-сосудистой недостаточности вплоть до остановки сердца.

Не связанные с токсичностью: кандидоз, псевдомембранозный колит (особенно при использовании **клиндамицина** — до 10 %, чаще при приеме внутрь).

Внимание! При развитии диареи линкозамиды рекoмендуют немедленно отменить.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении *средств для ингаляционного наркоза и миорелаксантов* возможно развитие нервно-мышечного блока; для снятия блокады применяют парентерально **препараты кальция** и **антихолинэстеразные средства**.

Комбинация с *опиоидами* повышает риск развития угнетения дыхания.

Не следует сочетать линкозамиды с *макролидами* и *хлорамфениколом* из-за их антагонизма.

■ Линкомицин

Линкомицин (Lincomycin)

Многие производители Капсулы 250 мг
30 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний, а также сепсиса.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 500 мг (за 1 ч до еды) 3–4 раза в день, детям в возрасте от 1 месяца до 14 лет — 30 мг/кг/сутки (в тяжелых случаях — 60 мг/кг/сутки).

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 600 мг 2–3 раза в день, максимальная суточная доза — 8 г. У детей доза составляет по 10–20 мг/кг через каждые 8–12 ч.

■ Клиндамицин

Далацин Ц (Dalacin C)

Pfizer Капсулы 150 и 300 мг
Гранулы для приема внутрь в виде сиропа 75 мг/5 мл: флакон 80 мл
Р-р для инъекций 150 мг/мл: ампула 2, 4 и 6 мл

Климицин (Klimicin)

Lek Капсулы 150 и 300 мг
Р-р для инъекций 150 мг/мл: ампула 2 мл и флакон 4 мл

Клиндамицин (Clindamycin)

Многие производители Капсулы 150 мг
Р-р для инъекций 150 мг/мл: ампула 2 и 4 мл

Полусинтетический аналог линкомицина. Применяют для лечения инфекций дыхательных путей (в т. ч. аспирационной пневмонии), ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), гинекологических заболеваний и сепсиса, а также для химиопрофилактики бактериального эндокардита и в хирургии (в комбинации с **гентамицином**). Описана возможность назначения при токсоплазменном энцефалите и ретините и пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости. Новорожденным назначают с осторожностью.

Вагинальные средства с клиндамицином см. стр. 531.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 150–450 мг 4 раза в день, детям старше 1 месяца — 8–25 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

При тонзиллофарингите доза составляет по 300 мг 2 раза в день в течение 10 суток.

Для профилактики бактериального эндокардита после экстракции зуба принимают 600 мг за 1,5 ч до операции.

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 300–600 мг через каждые 8–12 ч (максимально до 4,8 г/сутки на 3–4 введения), детям — 10–40 мг/кг/сутки на 3–4 введения. По достижении клинического улучшения допустим переход на прием препарата внутрь.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят внутривенно при введении в анестезию 600 мг (в комбинации с **гентамицином** в дозе 5 мг/кг).

При ВИЧ-инфекции:

- ✓ при токсоплазменном энцефалите и ретините назначают по 600–1200 мг внутрь или внутривенно через каждые 6 ч в течение 2 недель, затем по 300–600 мг внутрь 4 раза в день в течение 8–10 недель. Комбинируют клиндамицин с **пириметамином** (см. стр. 760).
- ✓ при пневмоцистной пневмонии (при непереносимости или неэффективности препаратов 1-го ряда) назначают внутривенно по 600–900 мг через каждые 6 ч или по 900 мг через каждые 8 ч или по 300–450 мг внутрь 4 раза в день в течение 21 суток. Комбинируют клиндамицин с **примахином** (см. стр. 758).

Фторхинолоны

Фторхинолоны — фторированные производные хинолона, подавляют активность ДНК-гиразы и, таким образом, нарушают репликацию ДНК в процессе деления бактериальной клетки, оказывая бактерицидное действие.

Проявляют активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Yersinia*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Campylobacter*), некоторых грамположительных бактерий (*Staphylococcus*, кроме метициллин-устойчивого), а также внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *kansasii* и *avium*). После широкого внедрения фторхинолонов в клиническую практику отмечено появление значительного количества устойчивых штаммов (в т. ч. гонококков, представителей семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки).

Фторхинолоны применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, ЖКТ, органов брюшной полости (см. подробнее при описании каждого препарата). **Ципрофлоксацин** и **офлоксацин** являются взаимозаменяемыми (при этом дозы могут различаться); их также считают препаратами 2-го ряда для лечения туберкулеза. **Пефлоксацин** назначают также для лечения менингита. **Норфлоксацин** применяют при инфекциях мочевыводящих путей, половых органов и ЖКТ.

«Респираторные» фторхинолоны **левофлоксацин**, **спарфлоксацин** и **моксифлоксацин** более активны в отношении пневмококков, хламидий и микоплазм (моксифлоксацин — также анаэробов), но уступают более ранним фторхинолонам по действию на семейство *Enterobacteriaceae* и гонококки. Их применяют при инфекциях легкой и средней степени тяжести.

Ломефлоксацин применяют в комплексном лечении туберкулеза (см. стр. 692).

Наличие у многих фторхинолонов лекарственных форм как для парентерального введения, так и для приема внутрь с высокой биодоступностью, делает их особенно подходящими для проведения ступенчатой терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия), дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы, порфирия.

Осторожно используют при эпилепсии и повышенном внутричерепном давлении.

Гатифлоксацин не применяют при сахарном диабете.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Детям назначают по жизненным показаниям (при нейтропенической лихорадке, обострении инфекции при муковисцидозе).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, неприятный вкус во рту, боли в животе, метеоризм, потеря аппетита, диарея, *редко* — повышение активности печеночных ферментов в крови.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, утомляемость, расстройство зрения, шум в ушах, беспокойство, повышение внутричерепного давления, судороги, галлюцинации, психоз.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: колебания АД, тахикардия, *редко* — удлинение интервала QT на ЭКГ.

Другие: фотосенсибилизация (кроме **моксифлоксацина**), боли в суставах и мышцах (при приеме некоторых фторхинолонов описаны случаи разрывов сухожилий), кристаллурия (для предупреждения необходим достаточный прием жидкости), реакции в месте введения, реакции гиперчувствительности. **Гатифлоксацин** может вызвать гипо- или гипергликемию.

Внимание! Некоторые препараты, введенные в клиническую практику в 90-е годы (**грепафлоксацин**, **темафлоксацин**, **тровафлоксацин**, **клинафлоксацин**), были отозваны с рынка из-за развития тяжелых побочных действий.

Взаимодействие с другими препаратами

Некоторые фторхинолоны вступают во взаимодействие с препаратами, возможно, за счет подавления ферментов системы цитохрома:

- ✓ описано потенцирование действие **варфарина** **ципрофлоксацином**, **офлоксацином** и **норфлоксацином**;
- ✓ возможно усиление седативного эффекта при одновременном применении **ципрофлоксацина** и **диазепама**;
- ✓ возможно повышение концентрации в крови **мексилетина** (описано для **ципрофлоксацина**);
- ✓ возможно усиление действия **метопролола** и, возможно, других β-блокаторов при одновременном назначении **ципрофлоксацина**;
- ✓ отмечено повышение концентрации в крови **теофиллина** при применении **ципрофлоксацина** и **пефлоксацина**.

Ципрофлоксацин может снизить концентрацию **фенитоина** в крови (со снижением терапевтического эффекта).

Одновременное применение **ципрофлоксацина** и **фоскарнета** повышает риск развития судорог (это может относиться к другим фторхинолонам).

Избегают одновременного приема фторхинолонов и средств, удлиняющих интервал QT на ЭКГ (**астемизола**, **терфенадина**, **цизаприда**).

Применение **глюкокортикоидов** повышает риск

разрыва сухожилий при приеме фторхинолонов (особенно у пожилых пациентов).

Ципрофлоксацин и **норфлоксацин** повышают нефротоксичность *циклоспорина* (возможно, без повышения его концентрации в крови; не отмечено для **офлоксацина**).

Многие препараты влияют на всасывание фторхинолонов из ЖКТ:

- ✓ *антациды* и буферный препарат *диданозина* снижают всасывание фторхинолонов из ЖКТ (соблюдают интервал не менее 2 ч между приемом антацидов и фторхинолонов; диданозин принимают за 6 ч до или через 2 ч после фторхинолонов);
- ✓ *сукральфат* снижает всасывание фторхинолонов из ЖКТ (соблюдают интервал между препаратами 6 ч);
- ✓ проведение химиотерапии может снизить эффективность антибактериальной терапии фторхинолонами (предполагают, за счет поражения слизистой ЖКТ и снижения всасывания);
- ✓ *циметидин* и *ранитидин* могут снизить всасывание **эноксацина**;
- ✓ *соли железа* и *цинка* снижают биодоступность фторхинолонов (избегают одновременного применения).

■ Ципрофлоксацин

Бронципро (Broncipro)

Oxford Таблетки 250 и 500 мг

Веро-ципрофлоксацин (Vero-ciprofloxacinum)

Верофарм Таблетки 250 и 500 мг

Ифиципро (Ificipro)

Unique Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл
OD — таблетки ретард 500 мг и 1 г

Квинтор (Quintor)

Torrent Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Липрохин (Luproquin)

Lyka Таблетки 250 и 500 мг

Медоциприн (Medociprin)

Medochemie Таблетки 250 и 500 мг

Проципро (Procipro)

Protech Таблетки 250 и 500 мг

Цепрова (Ceprova)

Lupin Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Циплокс (Ciplox)

Agio Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 мл и 200 мг/флакон 100 мл

Ципринол (Ciprinol)

КРКА Таблетки 250 и 500 мг
Концентрат для инфузии 100 мг/ампула 10 мл
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 и 100 мл
CP — таблетки ретард 500 мг

Ципробай (Ciprobay)

Bayer Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 и 200 мг/флакон 100 мл

Ципробид (Ciprobid)

Cadila Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Ципролет (Ciprolet)

Dr.Reddys Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Ципронекс (Cipronex)

Polpharma Таблетки 250 и 500 мг

Ципропол (Cipropol)

Polfa Таблетки 250 мг

Ципросан (Ciprosun)

Sun Таблетки 250 и 500 мг

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Многие производители Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии контейнеры 80 мг/100 мл, 200 мг/250 мл и 400 мг/500 мл, 200 мг/100 мл, 500 мг/250 мл, 1 г/500 мл

Цифран (Cifran)

Ranbaxy Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 мл и 200 мг/флакон 100 мл
OD — таблетки ретард 500 мг и 1 г

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (желчевыводящих путей, перитонита), ЖКТ (сальмонеллеза, шигеллеза, кампилобактериоза, холеры), гинекологических заболеваний, а также гонореи, сепсиса и для химиопрофилактики в хирургии (урологии, гастроэнтерологии, ортопедии). При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Ципрофлоксацин относят к препаратам 2-го ряда для лечения туберкулеза.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым по 250–500 мг 2 раза в день, в тяжелых случаях — по 750 мг 2 раза в день.

При неосложненной гонорее принимают 500 мг однократно, при диссеминированной инфекции — по 500 мг 2 раза в день.

При холере назначают 1 г однократно.

Для химиопрофилактики в хирургии принимают 500–750 мг за 30–60 мин до операции, при длительности операции более 4 ч прием повторяют.

Для профилактики менингококкового менингита принимают 500 мг однократно.

Таблетки ретард принимают 1 раз в сутки.

Внутривенно ▶

Вводят по 100–200 мг (до 400 мг) медленно 2 раза в сутки.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят внутривенно 200–400 мг за 30–60 мин до операции, при длительности операции более 4 ч дозу повторяют.

■ Ципрофлоксацин + тинидазол

Цифран СТ (Cifran ST)

| | |
|----------------|--|
| <i>Ranbaxy</i> | Таблетки: Ципрофлоксацин, 500 мг Тинидазол, 600 мг |
|----------------|--|

Комбинированный препарат для лечения смешанных аэробно-анаэробных бактериальных и протозойных инфекций, а также для химиопрофилактики в гинекологии и стоматологии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 16 лет по 1 таблетке 2 раза в день.

Для химиопрофилактики в хирургии принимают 1 таблетку за 3–4 ч до операции, повторяют прием через 12 ч.

■ Офлоксацин

Веро-офлоксацин (Vero-ofloxacinum)

| | |
|-----------------|-----------------|
| <i>Верофарм</i> | Таблетки 200 мг |
|-----------------|-----------------|

Заноцин (Zanocin)

| | |
|----------------|--|
| <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 100 и 200 мг Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл OD — таблетки ретард 400 и 800 мг |
|----------------|--|

Офло (Oflo)

| | |
|---------------|---|
| <i>Unique</i> | Таблетки 200 и 400 мг Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл |
|---------------|---|

Офлоксацин (Ofloxacin)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 200 и 400 мг Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл |
|-----------------------------|---|

Офлоксин (Ofloxin)

| | |
|----------------|-----------------------|
| <i>Zentiva</i> | Таблетки 200 и 400 мг |
|----------------|-----------------------|

Таривид (Tarivid)

| | |
|----------------|---|
| <i>Aventis</i> | Таблетки 200 мг Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл |
|----------------|---|

Тариферид (Tariferid)

| | |
|---------------|-----------------|
| <i>Ферейн</i> | Таблетки 200 мг |
|---------------|-----------------|

Тарицин (Taricin)

| | |
|----------------|-----------------|
| <i>Акрихин</i> | Таблетки 200 мг |
|----------------|-----------------|

Ультрацин (Ultracin)

| | |
|-------------------|-----------------|
| <i>Pharmacare</i> | Таблетки 200 мг |
|-------------------|-----------------|

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (желчевыводящих путей, перитонита), ЖКТ, гинекологических заболеваний, а также гонореи, эндокардита и сепсиса. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между введениями.

Офлоксацин относят к препаратам 2-го ряда для лечения туберкулеза. Возможно применение при лепре (проказе).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 200–400 мг 2 раза в день. При нарушении функции почек дозу снижают.

При неосложненной гонорее принимают 400 мг однократно, при диссеминированной инфекции — по 400 мг 2 раза в день.

При хламидийной инфекции назначают по 400 мг/сутки на 1–2 приема в течение 7 суток.

Таблетки ретард принимают 1 раз в сутки.

Внутривенно ▶

Вводят по 200–400 мг медленно (в течение 60 мин) через каждые 12 ч.

■ Пефлоксацин

Абактал (Abaktal)

| | |
|------------|---|
| <i>Lek</i> | Таблетки 400 мг Р-р для инфузии 400 мг/ампула 5 мл |
|------------|---|

Пефлоксацин (Pefloxacin)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 400 мг Р-р для инфузии 400 мг/ампула 5 мл |
|-----------------------------|---|

Оникпепф (Unikpef)

| | |
|---------------|---|
| <i>Unique</i> | Таблетки 400 мг Р-р для инфузии 400 мг/ампула 5 мл |
|---------------|---|

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, органов брюшной полости (желчевыводящих путей, перитонита), ЖКТ, гинекологических заболеваний, а также гонореи, эндокардита, менингита и сепсиса.

Доза внутри эквивалентна парентеральной.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 400 мг 2 раза в день (максимально 1,2 г/сутки). При нарушении функции почек дозу снижают.

Для лечения инфекций мочевыводящих путей принимают 400 мг однократно.

Внутривенно ▶

Вводят по 400 мг медленно (в течение 1 ч) в разведении (5 % раствором глюкозы) через каждые 12 ч; в тяжелых случаях первоначально вводят нагрузочную дозу 800 мг.

■ Норфлоксацин

Гиравлок (Gyrablock)

| | |
|-------------------|-----------------------|
| <i>Medochemie</i> | Таблетки 200 и 400 мг |
|-------------------|-----------------------|

Локсон-400 (Loxon-400)

| | |
|-------------------|-----------------|
| <i>Micro Labs</i> | Таблетки 400 мг |
|-------------------|-----------------|

Негафлокс (Negaflox)

| | |
|---------------|-----------------|
| <i>Cadila</i> | Таблетки 400 мг |
|---------------|-----------------|

Нолицин (Nolicin)

| | |
|-------------|-----------------|
| <i>KPKA</i> | Таблетки 400 мг |
|-------------|-----------------|

Норбактин (Norbactin)

| | |
|----------------|-----------------|
| <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 400 мг |
|----------------|-----------------|

Норилет (Norilet)

| | |
|------------------|-----------------------|
| <i>Dr.Reddys</i> | Таблетки 200 и 400 мг |
|------------------|-----------------------|

Нормакс (Normax)

| | |
|-------------|-----------------|
| <i>Ipsa</i> | Таблетки 400 мг |
|-------------|-----------------|



Норфлоксацин (Norfloxacin)

Многие производители Таблетки 200 и 400 мг

Ютибид (Utibid)

Lupin Таблетки 400 мг

Активный метаболит пefлоксацина. Применяют для лечения инфекций мочеполовой системы (в т. ч. гонореи), ЖКТ (шигеллеза, сальмонеллеза, холеры), а также для профилактики инфекций у пациентов с гранулоцитопенией.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 400 мг 2 раза в день. При нарушении функции почек доза составляет 400 мг/сутки.

При неосложненной гонорее принимают 800–1200 мг однократно.

Для профилактики сепсиса при нейтропении доза составляет по 400 мг 2–3 раза в день.

■ Левофлоксацин**Глево (Glevo)**

Glenmark Таблетки 250 и 500 мг

Левофлоксацин (Levofloxacin)

Многие производители Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 500 мг/бутылка 100 мл

Лefлобакт (Leflobact)

Синтез Таблетки 250 и 500 мг

Лefокцин (Lefokcin)

Shreya Таблетки 250 и 500 мг

Локсоф (Loxof)

Ranbaxy Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузии 500 мг/100 мл

Маклево (Maclevo)

Macleods Таблетки 250 и 500 мг

Таваник (Tavanic)

Aventis Таблетки 250 и 500 мг
Р-р для инфузий 500 мг/флакон 100 мл

Флексид (Flexid)

Lek Таблетки 250 и 500 мг

Флорацид (Floracyd)

Оболенское Таблетки 250 и 500 мг

Левовращающий изомер офлоксацина. Применяют для лечения заболеваний легкой и средней тяжести: внегоспитальной пневмонии, инфекций ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, а также осложненных инфекций мочевыводящих путей. Описана возможность использования левофлоксацина в схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 250–500 мг 1–2 раза в день, при нарушении функции почек дозу снижают.

Безопасность курса лечения более 14 суток не установлена.

Внутривенно ▶

Вводят по 250–500 мг медленно (500 мг — в течение 1 ч) 1–2 раза в сутки.

■ Спарфлоксацин**Спарбакт (Sparbact)**

Ipsa Таблетки 200 мг

Спарфло (Sparflo)

Dr.Reddys Таблетки 200 мг

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, ЖКТ (сальмонеллеза, шигеллеза), а также гонореи и хламидиоза. Описана возможность использования в схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 400 мг однократно в 1-й день, затем по 200 мг 1 раз в день. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между приемами.

■ Моксифлоксацин**Авелокс (Avelox)**

Bayer Таблетки 400 мг
Р-р для инфузии 400 мг/флакон 250 мл

Плевиллокс (Plevilox)

Plethico Таблетки 400 мг

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов (синусита), кожи и мягких тканей, а также органов малого таза у женщин. При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 400 мг 1 раз в день в течение 5–10 суток.

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 60 мин) по 400 мг 1 раз в день.

■ Гатифлоксацин**Гатинова (Gatinova)**

Ranbaxy Таблетки 200 и 400 мг

Гатиспан (Gatispan)

Lupin Таблетки 200 и 400 мг

Теквин (Tequin)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 200 и 400 мг
Р-р для инъекций: флаконы 200 и 400 мг

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи, мочевыводящих путей и гонореи.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 400 мг 1 раз в день в течение от 3 (при неосложненном цистите у женщин) до 14 (при внебольничной пневмонии) суток.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 40 мл/мин) поддерживающая доза составляет 200 мг.

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 60 мин) в дозе 400 мг 1 раз в день.

■ Гемифлоксацин

Фактив (Factive)

Верофарм

Таблетки 160 и 320 мг

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 320 мг 1 раз в день в течение от 5 до 14 суток.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 40 мл/мин), а также у пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе доза составляет 160 мг 1 раз в день.

Макролиды

Макролиды обратимо связываются с 50S субъединицей рибосом и подавляют синтез белка чувствительных микроорганизмов. Оказывают бактериостатическое действие, в высокой концентрации оказывают бактерицидный эффект. Хорошо всасываются из ЖКТ и проникают в ткани и жидкости организма (кроме ликвора), а также внутрь клетки. Обладают минимальной прямой токсичностью. Классификация макролидов представлена в таблице 87–14.

Антибиотики группы макролидов обладают сходным спектром антимикробной активности и устойчивости, но различаются фармакокинетикой. Они активны в отношении грамположительных кокков (кроме метициллин-устойчивого золотистого стафилококка и энтерококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл, *Helicobacter pylori*). Многие анаэробы и представители грамотрицательной флоры

Таблица 87–14. Классификация макролидов

| | |
|--------------------------------|---|
| 14-членные макролиды | Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин |
| 15-членные макролиды (азалиды) | Азитромицин |
| 16-членные макролиды | Спирамицин Джозамицин Мидекамицин |
| Кетолиды | Телитромицин |

проявляют устойчивость (в т. ч. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*).

Эритромицин обладает спектром, близким к спектру пенициллина (его назначают при непереносимости пенициллина). **Азитромицин** обладает большей активностью в отношении *H. influenzae* (геофильная палочка часто устойчива к другим макролидам); **кларитромицин** особенно активен в отношении *Helicobacter pylori*.

16-членные макролиды (**спирамицин**, **джозамицин**, **мидекамицин**) иногда активны в отношении стрептококков и пневмококков, устойчивых к другим макролидам. **Спирамицин** применяют также для лечения токсоплазмоза у беременных.

Новый макролид — представитель нового подкласса кетолидов **телитромицин** эффективен в отношении полирезистентных пневмококков.

Макролиды применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей (см. подробнее при описании каждого препарата).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушении функции печени и удлинении интервала QT на ЭКГ.

Телитромицин противопоказан при миастении и нарушениях функции печени.

Применение во время беременности и в период лактации

Кларитромицин, **рокситромицин**, **мидекамицин** и **телитромицин** противопоказаны во время беременности; применение **азитромицина** строго ограничено. **Эритромицин**, **спирамицин** и **джозамицин** назначают во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание при использовании макролидов следует прекратить.

Побочные действия

Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии), нарушение функции печени, головокружение, головная боль, обратимое снижение слуха, *редко* — удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие желудочных аритмий типа «пируэт» (чаще при применении **эритромицина** и **кларитромицина**).

Реакции гиперчувствительности встречаются редко, но могут нести угрозу жизни (отек Квинке, анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона).

При быстром внутривенном введении возможно развитие флебитов.

При применении **кларитромицина** описано развитие рабдомиолиза, атрофии мышц и миопатии.

Телитромицин может вызвать временное нарушение зрения и кратковременную потерю сознания.

Взаимодействие с другими препаратами

Макролиды являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома Р-450, поэтому вступают во взаимодействие со многими средствами, метаболизирующимися в печени, повышая их действие (см. таблицу 87–15). Относительная степень влияния макролидов на систему цитохрома представлена на схеме 87–3.

Таблица 87–15. Перечень лекарственных средств, чей метаболизм в печени угнетают макролиды

| | |
|--|--|
| Алкалоиды спорыньи ¹ (возможно развитие приступа эрготизма с периферической ишемией) | Дизопирамид (описано развитие сердечной аритмии) |
| Альфентанил | Зидовудин (описано для кларитромицина) |
| Астемизол и терфенадин ¹ | Карбамазепин ¹ |
| Бензодиазепины (описано для алпрозолама, диазепама, мидазолама и триазолама; в качестве альтернативы используют лоразепам, оксазепам, темазепам) | Клозапин |
| Бромокриптин | Колхицин (необходимо снизить дозу) |
| Буспирон | Метилпреднизолон |
| Вальпроевая кислота | Непрямые антикоагулянты (описано для кларитромицина и аценокумарола, эритромицина и варфарина) |
| Винбластин ¹ | Теofilлин |
| Дигоксин (повышается концентрация препарата в крови у 10 % пациентов) | Фелодипин (описано для эритромицина) |
| | Хинидин ¹ (описано для эритромицина) |
| | Цизаприд ¹ |
| | Циклоспорин |

¹Одновременного применения избегают.

Кроме того, при одновременном применении **эритромицина** и *ловастатина* (гиполипидемического средства из группы статинов) описано развитие тяжелой миопатии и рабдомиолиза.

Рифампицин усиливает печеночный метаболизм макролидов.

Макролиды не следует комбинировать с *линкозамидами* и *хлорамфениколом* из-за их антагонизма.

Схема 87–3. Относительная степень влияния макролидов на ферменты системы цитохрома (в порядке убывания)

Кларитромицин > *эритромицин* > *джозамицин* = *мидекамицин* > *рокситромицин* > *азитромицин* > *спирамицин*

■ Эритромицин

Эритромицин (Erythromycin)

| | |
|----------------------|---|
| Многие производители | Таблетки 100, 250 и 500 мг |
| | Суспензия внутрь 100, 200 и 400 мг/5 мл: флакон |
| | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 и 200 мг |

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами, возбудителями дифтерии, коклюша, болезни легионеров, орнитоза, пситтакоза), инфекций кожи и мягких тканей, энтерита (вызванного *Campylobacter jejuni*), венерической гранулемы, хламидиоза (в т. ч. у беременных), сифилиса (при непереносимости β-лактамов), болезни Лайма, а также для профилактики бактериального эндокардита.

Заменяет пенициллин при его непереносимости для лечения стрептококковых инфекций, дифтерии и сифилиса; тетрациклины — для лечения хламидийной инфекции у беременных.

Возможно использование для стимуляции моторики кишечника (см. стр. 443). При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 8 лет по 0,25–0,5 г 4 раза в день, в тяжелых случаях дозу повышают вдвое (при этом разовая доза не должна превышать 1 г). У детей 2–8 лет суточная доза составляет обычно 1 г, младше 2 лет — 0,5 г; при тяжелых инфекциях дозу удваивают.

При дифтерии назначают взрослым по 0,5 г (детям — по 10–15 мг/кг) 4 раза в день (вслед за введением антитоксической сыворотки).

При коклюше назначают детям 50 мг/кг/сутки (максимально 2 г) на 4 приема в течение 14 суток.

При легионеллезе назначают по 0,5 г (детям — по 7,5 мг/кг) 4 раза в день в течение 10 суток.

При кампилобактериозе назначают по 0,5 г 4 раза в день в течение 10–14 суток.

При хламидиозе взрослым назначают по 0,5 г 4 раза в день в течение 7 суток, новорожденным и детям — 50 мг/кг/сутки на 4 приема в течение 10–14 дней.

При сифилисе (в случае аллергии на β-лактамы антибиотиков) доза составляет по 0,5 г (дети 7,5–12,5 мг/кг) 4 раза в день. Курс лечения при раннем сифилисе — 14 суток, при позднем — 28 суток.

При болезни Лайма назначают по 250 мг 4 раза в день в течение 10 суток (при диссеминированной форме — 20–30 суток).

Для профилактики бактериального эндокардита принимают 1 г за 1,5–2 ч до операции, затем по 0,5 г 4 раза в день (всего 8 приемов) или 1 г за 1 ч до операции и 0,5 г через 6 ч после нее.

При стрептококковых инфекциях для профилактики развития ревматической лихорадки назначают по 250 мг 2 раза в день в течение не менее 14 суток.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым и детям из расчета 25–50 мг/кг/сутки (в зависимости от тяжести инфекции) в виде постоянной инфузии или введений через каждые 6 ч (максимально до 4 г/сутки); новорожденным — 30–45 мг/кг/сутки на 3 введения.

■ Кларитромицин

| | |
|--|--|
| Клабакс (Klabax) <i>Ranbaxy</i> | Таблетки 250 и 500 мг OD — таблетки ретард 500 мг |
| Кларбакт (Claribact) <i>Ipsa</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Кларексид (Klaxid) <i>Pliva</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Кларикар (Klaricare) <i>Pharmacare</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Клеримед (Klerimed) <i>Medochemie</i> | Таблетки 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл: флаконы 60 и 100 мл |
| Кларитромицин (Clarithromycin) <i>Многие производители</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Кларитросин (Clarithrosin) <i>Синтез</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| КлароСип (Clarosip) <i>Grunenthal</i> | Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: 125 мг, 187,5 и 250 мг |
| Клацид (Klacid) <i>Abbott</i> | Таблетки 250 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл: флакон 60 мл Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг CP — таблетки ретард 500 мг |
| Клерон <i>MaxPharma</i> | Таблетки 250 и 500 мг |
| Фромилид (Fromilid) <i>KRKA</i> | Таблетки 250 и 500 мг Гранулы для приема внутрь в виде суспензии 125 мг/5 мл: флакон 100 мл Уно — таблетки ретард 500 мг |

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей, для профилактики бактериального эндокардита, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 441) и при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium* (при ВИЧ-инфекции).

Не назначают детям младше 6 месяцев.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 250 мг 2 раза в день (или 500 мг ретард 1 раз в день), при тяжелых инфекциях дозу повышают вдвое (по 500 мг 2 раза в день). Максимальная суточная доза — 2 г. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) доза составляет 250–500 мг/сутки.

При хламидиозе назначают по 250 мг 2 раза в день в течение 7 суток.

Детям младше 12 лет назначают по 7,5 мг/кг 2 раза в день (максимально 500 мг/сутки).

КлароСип предназначен для детей в возрасте 2–4 (125 мг), 4–8 (187,5 мг) и 8–12 лет (250 мг).

Для профилактики бактериального эндокардита назначают 500 мг (детям старше 6 месяцев — 15 мг/кг) за 1 ч до операции/манипуляции.

При лечении инфекций, вызванных *M. avium*, принимают по 1 г 2 раза в день в течение 6 месяцев (в комбинации с **рифабутином**; см. стр. 691). Для улучшения переносимости препарата можно начать терапию с дозы по 500 мг 2 раза в день в течение 3–4 недель.

Таблетки ретард назначают взрослым и подросткам старше 12 лет в дозе 500–1000 мг 1 раз в сутки.

Парентерально ▶

Назначают внутривенно по 500 мг 2 раза в день в течение 2–5 суток, затем переходят на прием препарата внутрь.

■ Рокситромицин

| | |
|---|--------------------------------|
| Брилид (Brilid) <i>Ферейн</i> | Таблетки 150 мг |
| Кситроцин (Xitrocin) <i>Polfa</i> | Таблетки 50, 100 и 150 мг |
| Рокси-ГМ (Roxi-GM) <i>Grand Medical</i> | Таблетки 150 мг |
| Роксигексал (Roxihexal) <i>Hexal</i> | Таблетки 50, 150 и 300 мг |
| Рокситромицин (Roxithromycin) <i>Многие производители</i> | Таблетки 50, 100, 150 и 300 мг |
| Рулид (Rulid) <i>Aventis</i> | Таблетки 50, 100 и 150 мг |
| Рулицин (Rulicin) <i>Lifesource</i> | Таблетки 150 мг |
| Рулокс (Rulox) <i>Oxford</i> | Таблетки 50 и 150 мг |

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей.

Оказывает также умеренное противовоспалительное действие, есть данные о снижении потребности больных бронхиальной астмой в глюкокортикоидах.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 150 мг 2 раза в день, в тяжелых случаях — по 300 мг 2 раза в день. При выраженном нарушении функции печени принимают по 150 мг 1 раз в день.

При хламидиозе назначают по 150 мг 2 раза в день в течение 7 суток.

Детям старше 2 месяцев назначают по 2,5–5 мг/кг 2 раза в день; доза обычно составляет:

- ✓ при массе тела 12–23 кг — по 50 мг 2 раза в день;

- ✓ 24–40 кг — по 100 мг 2 раза в день;
- ✓ с массой тела более 40 кг — по 150 мг 2 раза в день.

■ Азитромицин

| | |
|--|--|
| Азивок (Azivok) <i>Wockhardt</i> | Капсулы 250 мг |
| Азикар (Azicare) <i>Pharmacare</i> | Капсулы 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 200 мг/флакон 5 мл |
| Азитрал (Azitral) <i>Shreya</i> | Капсулы 250 мг |
| Азитрокс (Azitrox) <i>ICN</i> | Капсулы 250 мг |
| Азитромицин (Azithromycin) <i>Многие производители</i> | Капсулы 250 мг |
| Азицид (Azicid) <i>Zentiva</i> | Таблетки 500 мг |
| Зетамакс ретард (Zetamax retard) <i>Pfizer</i> | Порошок для приема внутрь в виде суспензии 2 г |
| Зи-фактор (Z-factor) <i>Верофарм</i> | Капсулы 250 мг Таблетки 500 мг |
| Зитролид (Zitrolid) <i>Щелковский завод</i> | Капсулы 250 мг Форте — капсулы 500 мг |
| Сумазид (Sumazid) <i>Ферейн</i> | Капсулы 250 мг |
| Сумамед (Sumamed) <i>Pliva</i> | Таблетки 125 и 500 мг Капсулы 250 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 100 мг/5 мл: флакон 20 мл Форте — порошок для приема внутрь в виде суспензии 200 мг/5 мл: флакон 20 и 30 мл Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг |
| Сумамокс (Sumamox) <i>Oxford</i> | Капсулы 250 и 500 мг Порошок для приема внутрь в виде суспензии 100 и 200 мг/5 мл: флакон 20 мл |
| Хемомицин (Hemomycin) <i>Hemofarm</i> | Капсулы 250 мг |

Азалидный антибиотик (подкласс макролидов). Применяют для лечения инфекций дыхательных путей и мочеполовой системы, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей, при дифтерии, болезни Лайма, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* и при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium* (при ВИЧ-инфекции). Описана также возможность лечения сифилиса.

Дозировка и применение

Внутрь ▶
Взрослым назначают 500 мг (за 1 ч до еды или

через 2 ч после) в 1-й день, затем по 250 мг 1 раз в день на 2–5-е сутки лечения.

При негонококковом уретрите и цервиците принимают 1 г однократно.

При болезни Лайма принимают 1 г в первый день, затем по 500 мг 1 раз в день на 2–5-е сутки лечения.

При раннем сифилисе (в т. ч. у беременных) назначают по 500 мг 1 раз в день в течение 10 суток.

Для эрадикации *H. pylori* принимают по 1 г в течение 3 суток (наряду с антисекреторными средствами).

При лечении инфекций, вызванных *M. avium*, принимают по 1,2 г 1 раз в неделю (в комбинации с **рифамбутином**; см. стр. 691).

Детям после 1 года назначают 10 мг/кг в 1-й день лечения и по 5 мг/кг/сутки на 2–5-й дни лечения. Возможен курс лечения ежедневно по 10 мг/кг/сутки на 1 прием в течение 3 дней.

Зетамакс ретард принимают однократно за 1 ч до еды или через 2 ч после. Однократный прием заменяет длительный курс антибиотикотерапии.

Внутривенно ▶

Внимание! Азитромицин не вводят внутримышечно и внутривенно болюсно.

Вводят медленно (в течение 60 мин) в разведении 250–500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 1–2 дней, после чего переходят на прием препарата внутрь.

■ Азитромицин + флуконазол + секнидазол

Сафоцид (Safocid)

МаклизФарма

Комплект:

Азитромицин, 1 г — 1 таблетка
Флуконазол, 150 мг — 1 таблетка
Секнидазол, 1 г — 2 таблетки

Комбинированный набор для лечения неосложненной гонореи, хламидиоза, трихомоноза, грибковых поражений и неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают однократно все 4 таблетки.

■ Спирамицин

Дорамуцин (Doramycin)

World Medicine

Таблетки 3 млн ЕД

Ровамицин (Rovamycine)

Aventis

Таблетки 1,5 и 3 млн ЕД

Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: пакеты 0,375, 0,75 и 1,5 млн ЕД

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1,5 млн ЕД

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей и мочеполовой системы, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей, токсоплазмоза (в т. ч. у беременных и новорожденных), для химиопрофилактики ревматической лихорадки и менингококкового менингита, а также при бактерионосительстве возбудителей дифтерии и коклюша.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым 6–9 млн ЕД/сутки на 2–3 приема, детям с массой тела более 20 кг по 0,75 млн ЕД 2–4 раза в день, с массой тела менее 20 кг — по 0,375 млн ЕД 2–4 раза в день. При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

При токсоплазмозе беременным назначают по 1 млн ЕД 3 раза в день в течение 3–4 недель. Циклы лечения повторяют с интервалом 2 недели до конца беременности.

Новорожденным при токсоплазмозе назначают по 150 000–300 000 ЕД/кг/сутки на 2 приема в течение 10 дней.

Парентерально ▶

Назначают только взрослым по 1,5–3 млн ЕД через каждые 8 ч внутривенно медленно (в течение 1 ч) в разведении 100 мл 5 % раствора глюкозы.

■ Джозамицин

Вильпрафен (Wilprafen)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Yamanouchi</i> | Таблетки 500 мг |
| | Суспензия внутрь 300 мг/10 мл: флакон 100 мл |
| | Солютаб — таблетки растворимые 1 г |

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей и мочеполовой системы, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей, а также дифтерии и коклюша.

Не назначают недоношенным новорожденным.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 14 лет нагрузочную дозу 1 г, затем по 0,5 г 2–3 раза в день, детям младше 14 лет — по 30–50 мг/кг/сутки на 3 приема.

При хламидиозе беременных доза составляет по 750 мг 2 раза в день в течение 7 суток.

■ Мидекамицин

Макропен (Macropen)

| | |
|-------------|--|
| <i>KRKA</i> | Таблетки 400 мг |
| | Порошок для приема внутрь в виде суспензии 175 мг/5 мл: флакон 115 мл |

Применяют для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, ЛОР-органов (в т. ч. вызванных хламидиями и микоплазмами), кожи и мягких тканей, дифтерии, коклюша, а также кампилобактериоза.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым по 400 мг 3 раза в день (максимальная суточная доза — 1,6 г), детям младше 12 лет — 30–50 мг/кг/сутки на 2 приема.

■ Телитромицин

Кетек (Ketek)

| | |
|----------------|-----------------|
| <i>Aventis</i> | Таблетки 400 мг |
|----------------|-----------------|

Кетолид — производное эритромицина, эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к эритромицину (в т. ч. полирезистентных пневмококков). Применяют для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, а также стрептококкового тонзиллофарингита (только при неэффективности других средств 1-го ряда).

Внимание! Телитромицин противопоказан больным миастенией (способен вызвать тяжелую дыхательную недостаточность, описаны смертельные случаи).

При приеме телитромицина описаны случаи гепатотоксичности (включая фульминантный гепатит и некроз печени; описаны смертельные случаи).

Прием телитромицина может сопровождаться временными расстройствами зрения или кратковременной потерей сознания, что следует учитывать при работе с движущимися механизмами и вожде-нии транспорта.

Дозировка и применение

Внутрирь ▶

Назначают взрослым старше 18 лет в дозе 800 мг 1 раз в день в течение 5–10 суток.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) при отсутствии альтернативы назначают в дозе 800 мг и 400 мг через день.

Тетрациклины

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, связывают 30S субъединицу рибосом бактерий и подавляют синтез белка. Оказывают преимущественно бактериостатический эффект; эффективны только в отношении размножающихся микроорганизмов.

В настоящее время из-за значительного роста устойчивости микрофлоры показания к применению тетрациклинов сузились. Они остаются препаратами выбора при хламидиозе (трахоме, пситтакозе, сальпингите, уретрите, венерической лимфогранулемме), риккетсиозе (при пятнистой лихорадке Скалистых гор, сыпном тифе, лихорадке цуцугамуши, лихорад-

ке Ку и других), бруцеллезе, туляремии и холере, актиномикозе, нокардиозе (комбинируют с **сульфаниламидами**), сыпном и возвратном тифе, болезни Лайма (клещевом боррелиозе), а также при респираторных и генитальных инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, и при сифилисе.

Тетрациклины также принимают при обострении хронического бронхита (они активны в отношении *H. influenzae*), акне (угревой сыпи), заболеваниях пародонта, при лептоспирозе (при аллергии на пенициллины в качестве альтернативы эритромицину). **Тетрациклин** входит в состав схем для эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 441); его добавляют к **нитроимидазолу** при лечении амёбной дизентерии (он снижает риск суперинфекции, перфорации кишечника и развития перитонита). Кроме того, тетрациклины назначают в дополнение к **хинину** при лекарственно-устойчивой малярии, вызванной *P. falciparum*.

Представитель новой группы глицилциклинов, близкой по строению к тетрациклинам, **тигециклин** обладает широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая тетрациклин-устойчивые штаммы, полирезистентные пневмококки, а также MRSA и ванкомицин-устойчивые энтерококки) и некоторых анаэробов, однако синегнойная палочка, *Providencia* и некоторые штаммы *Proteus* устойчивы. В связи с этим препарат относят к препаратам резерва при осложненных инфекциях кожи, мягких тканей и ЖКТ.

Тетрациклины хорошо проникают в органы и ткани (включая ликвор). Они не подвергаются метаболизму, накапливаются в печени, выделяются с желчью в кишечник и частично реабсорбируются, включаясь в энтерогепатическую циркуляцию; период полувыведения удлиняется при нарушении функции печени и обструкции общего желчного протока. Оставшаяся часть препаратов выделяется почками путем клубочковой фильтрации. **Доксициклин** выводится также через кишечник, при почечной недостаточности этот путь становится основным.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени.

Тетрациклины могут усилить мышечную слабость у больных миастенией *gravis* и вызвать обострение течения системной красной волчанки.

Тетрациклин не назначают при нарушении функции почек.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 8 лет; для профилактики легочной формы сибирской язвы **доксициклин** назначают детям младше 8 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: изжога, тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, диарея; симптомы можно

уменьшить, если принимать препараты во время еды или с антацидами, не содержащими алюминий, оксид магния или кальция. Возможны также поражение печени и развитие панкреатита.

Формирование тетрациклин-кальциевого ортофосфатного комплекса вызывает необратимое изменение цвета зубов (на коричневый) у детей. Риск выше в неонатальном периоде, но он сохраняется до 5 лет, пока продолжается процесс кальцификации зубов. Возможно изменение цвета зубов у детей, родившихся от женщин, принимавших тетрациклины во время беременности. Кроме того, встречается замедление роста костей у плода и маленьких детей, принимавших тетрациклины; при не продолжительной терапии этот эффект обратим.

Со стороны ЦНС: головокружение, светобоязнь, шаткость походки, повышение внутричерепного давления (синдром псевдоопухли мозга) с головной болью и двоением в глазах.

Другие: фотосенсибилизация, хейлоз (дистрофия красной каймы губ), глоссит, аллергические реакции, эозинофилия, реакции в месте инъекции.

Биологические эффекты: дисбактериоз, гиповитаминоз В, ротоглоточная, вагинальная или системная суперинфекция, псевдомембранозный колит.

Внимание! Прием просроченных и потерявших активность тетрациклинов может привести к развитию синдрома Фанкони: тошноте, рвоте, полидипсии, протениурии, ацидозу и аминоацидурии. Обычно после прекращения лечения эти явления проходят.

Взаимодействие с другими препаратами

Всасывание тетрациклинов уменьшается под действием молочных продуктов, *алюминий-содержащих антацидов, солей магния, висмута, препаратов кальция и железа*, а также *холестирамина* (из-за образования хелатов и повышения pH в желудке). Обычно соблюдают интервал между приемом тетрациклинов и указанных веществ не менее 3–4 ч.

Тетрациклины усиливают действие *непрямых антикоагулянтов* (возможно, за счет подавления микрофлоры кишечника, участвующей в образовании витамина К).

Эффективность *оральных контрацептивов* может снизиться.

У небольшого числа пациентов тетрациклины повышают концентрацию *дигоксина* в крови.

При назначении тетрациклинов больным сахарным диабетом возможно снижение потребности в *инсулине*.

Тетрациклины уменьшают эффективность бактерицидных препаратов.

Барбитураты, карбамазепин и фенитоин повышают метаболизм **доксициклина** со снижением его антимикробного действия.

■ Тетрациклин

Тетрациклин (Tetracycline)

| | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Многие производители | Таблетки 100 мг Капсулы 250 мг |
|-------------------------|-----------------------------------|

Тетрациклин с нистатином (Tetracycline and Nystatin)

| | |
|---------|--|
| Акрихин | Таблетки: Тетрациклин, 100 мг Нистатин, 100 000 ЕД |
|---------|--|

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 250–500 мг 4 раза в день, детям старше 8 лет — по 6,25–12,5 мг/кг 4 раза в день. Пища снижает биодоступность тетрациклина.

При раннем сифилисе назначают по 500 мг 4 раза в день в течение 14 суток, при позднем — 28 суток.

При гонорее (при доказанной чувствительности) доза составляет по 500 мг 4 раза в день в течение 7 суток.

При холере назначают по 500 мг 4 раза в день в течение 3 суток.

При малярии (в дополнение к **хинину** при лекарственно-устойчивой малярии, вызванной *P. falciparum*) назначают по 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 суток.

■ Доксциклин

Апо-докс (Аро-doxy)

| | |
|--------|----------------|
| Аротех | Капсулы 100 мг |
|--------|----------------|

Вибрамицин (Vibramycin)

| | |
|--------------|---|
| Pfizer, KRKA | Капсулы 100 мг |
| | Сироп внутрь 10 мг/мл: флакон 20 и 60 мл |
| | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 и 200 мг |

Доксал (Doxal)

| | |
|-----|----------------|
| CTS | Капсулы 100 мг |
|-----|----------------|

Доксициклин (Doxycyclin)

| | |
|-------------------------|---|
| Многие производители | Капсулы 100 мг Р-р для инъекций 100 мг/флакон 5 мл |
|-------------------------|---|

Медомицин (Medomycin)

| | |
|------------|----------------|
| Medochemie | Капсулы 100 мг |
|------------|----------------|

Юнидокс солютаб (Unidox Solutab)

| | |
|------------|-----------------------------|
| Yamanouchi | Таблетки растворимые 100 мг |
|------------|-----------------------------|

Назначают для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, ЖКТ (шигеллеза, иерсиниоза, холеры), мочеполовой системы (в т. ч. гонорей и сифилиса), кожи и мягких тканей, а также болезни Лайма (профилактика и лечение), сыпного тифа, бруцеллеза, холеры, актиномикоза, лептоспироза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям с массой тела более 50 кг 200 мг в 1-е сутки на 1–2 приема, затем по 100 мг 1 раз в день (в тяжелых случаях последующая

доза составляет 200 мг/сутки). При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Детям старше 8 лет при массе тела менее 50 кг назначают 4 мг/кг в 1-е сутки на 1 прием, затем по 2 мг/кг 1 раз в день (в тяжелых случаях — 4 мг/кг/сутки).

При гонорее (при доказанной чувствительности) назначают женщинам по 200 мг/сутки в течение 5 дней, мужчинам — 200–300 мг/сутки в течение 2–4 дней.

При неосложненном уретрите, цервиците и проктите, вызванных *Chlamydia trachomatis* или *Ureaplasma urealyticum*, назначают по 100 мг 2 раза в день в течение 7 суток.

При раннем сифилисе (особенно при сопутствующем хламидиозе и ВИЧ-инфекции) назначают по 100 мг 2 раза в день в течение 14 суток, при позднем — в течение 21–28 суток. При нейросифилисе доза составляет по 200 мг 2 раза в день в течение 28–30 суток.

При болезни Лайма (в I стадии) назначают 100 мг/сутки в течение 10–21 суток. Для профилактики достаточно принять 200 мг однократно при обнаружении укуса клеща в эндемичном районе.

При сыпном тифе принимают 100–200 мг однократно, при холере — 300 мг однократно (или по 100 мг 2 раза в день в течение 3 суток).

При бруцеллезе доза составляет 200 мг/сутки в течение 45 суток (в комбинации с **гентамицином** или **рифампицином** или **стрептомицином**).

При холере принимают 300 мг однократно.

При актиномикозе принимают 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг/сутки в течение 21 дня.

При лептоспирозе доза составляет по 100 мг 2 раза в день в течение 7 суток.

Для профилактики инфекционных осложнений после медицинского аборта назначают 100 мг за 1 ч до вмешательства и 200 мг — через 30 мин после него.

При малярии (в дополнение к **хинину** при лекарственно-устойчивой малярии, вызванной *P. falciparum*) назначают взрослым по 100 мг/сутки, детям старше 8 лет — по 1,5 мг/кг/сутки. Курс — до 8 недель.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (в течение 1–4 ч) взрослым и детям с массой тела более 50 кг нагрузочную дозу 200 мг, затем назначают по 100 мг через каждые 12 ч. После клинического улучшения переходят на поддерживающую дозу 100 мг/сутки (в тяжелых случаях — 200 мг/сутки). Длительность лечения — 7 дней; при необходимости продолжают лечение приемом препарата внутрь.

Детям старше 8 лет при массе тела менее 50 кг назначают внутривенно 4 мг/кг, затем вводят по 2 мг/кг через каждые 12 ч.

Глицилциклины

■ Тигециклин

Тигацил (Tygacil)

| | |
|-------|--|
| Wyeth | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 50 мг |
|-------|--|

Производное миноциклина, применяют для лечения осложненных инфекций кожи, мягких тканей и ЖКТ, вызванных полирезистентными штаммами.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в начальной дозе 100 мг (вводят медленно в течение 30–60 мин), затем по 50 мг 2 раза в сутки.

При выраженном нарушении функции печени поддерживающая доза составляет по 25 мг 2 раза в сутки.

Антибактериальные средства для лечения инфекций, вызванных MRSA

Метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) является возбудителем нозокомиальных инфекций. В случае устойчивости *S. aureus* к метициллину или оксациллину можно предположить, что он будет устойчив ко всем β-лактамам антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. В случае подозрения или выделения MRSA применяют гликопептиды **ванкомицин** и **тейкопланин**. MRSA может быть чувствителен также к **рифампицину** (см. стр. 691), **фузидиевой кислоте** (см. стр. 681), а также **ко-тримоксазолу**, **тетрациклину**, **клиндамицину** и **аминогликозидам**. Рифампицин и фузидиевую кислоту не следует назначать в виде монотерапии из-за быстрого развития устойчивости.

Линезолид, **стрептограмин**, **тигекциклин** (смотри выше) и **даптомицин** считают препаратами резерва и назначают при неэффективности или непереносимости других препаратов.

Для эрадикации носительства MRSA используют **мупирицин** (см. стр. 422).

Гликопептиды

Механизм действия гликопептидов обусловлен подавлением синтеза бактериальной стенки в участке, отличном от действия β-лактамов антибиотиков (связываются с D-Ala-D-Ala мономерами пептидогликана). Они активны в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Listeria* spp., *Clostridia* spp. (в т. ч. *C. difficile*), *Corynebacterium diphtheriae*. Оказывают, в основном, бактерицидное действие и только в отношении энтерококков и некоторых стрептококкоподобных бактерий — бактериостатическое.

Устойчивость встречается крайне редко; некоторые ванкомицин-устойчивые возбудители сохраняют чувствительность к **тейкопланину**. Гликопептиды применяют парентерально для лечения тяжелых инфекций (в т. ч. внутригоспитальных), а также для химиопрофилактики в ортопедии и кардиохирургии (при аллергии на β-лактамы антибиотиков и высо-

кой распространенности MRSA). При проведении эмпирической терапии инфекций, угрожающих жизни, рекомендуют комбинировать с **аминогликозидами**. Внутрь назначают только в случае развития инфекций ЖКТ (чаще — псевдомембранозного колита), так как препараты плохо всасываются из ЖКТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность (существует перекрестная аллергия между гликопептидами).

Осторожно назначают при поражении почек и снижении слуха (в т. ч. в анамнезе).

Ванкомицин — не применяют в I триместре беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Тейкопланин — безопасность применения во время беременности, в период лактации и у грудных детей не установлена.

Побочные действия

Оказывают ототоксичное и нефротоксичное действие (чаще — **ванкомицин**). Возможны также диспепсия, повышение активности в крови печеночных ферментов, головокружение, нарушения со стороны системы крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, *редко* — агранулоцитоз), аллергические реакции, реакции в месте введения.

Ванкомицин — при быстром внутривенном введении возможно развитие синдрома «красного человека»: покраснение верхней половины туловища, боли в мышцах шеи и спины, возможны также артериальная гипотензия и зуд. Для предотвращения этого осложнения рекомендуют снизить разовую дозу и увеличить кратность введения; можно предварительно ввести **антигистаминные средства**.

Несмотря на то, что гликопептиды применяют для лечения псевдомембранозного колита, при внутривенном применении **ванкомицина** описано развитие этого осложнения.

Взаимодействие с другими препаратами

Ототоксичные и нефротоксичные средства (**аминогликозиды**, **цисплатин**, **амфотерицин В**) усиливают побочные действия гликопептидов. При необходимости комбинации гликопептидов с аминогликозидами рекомендуют наблюдать за функцией почек и контролировать концентрацию препаратов в крови.

Дексаметазон снижает проникновение ванкомицина в ликвор (одновременного применения при менингите избегают).

Ванкомицин может потенцировать действие **миорелаксантов** (деполяризующих и недеполяризующих).

■ Ванкомицин

Ванколед (Vancoled)

Wyeth-Lederle

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г



Ванкомицин (Vancosin)

Многие производители Капсулы 125 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Ванкоцин (Vancocin)

Lilly Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Ванкорус (Vancorus)

Синтез Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 г

Эдицин (Edicin)

Lek Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг и 1 г

Парентерально применяют для лечения тяжелых инфекций (в т. ч. нозокомиальных), вызванных грамположительной флорой, устойчивой к другим препаратам: эндокардита, сепсиса, менингита, инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также для химиопрофилактики в ортопедии и кардиохирургии. Внутрь назначают для лечения стафилококкового энтероколита и псевдомембранозного колита (не назначают для лечения системных инфекций).

Терапевтическая концентрация составляет: пик — 30–40 мкг/мл, минимум — 5–15 мкг/мл.

Дозировка и применение**Внутривенно**

Вводят капельно (в течение 60 мин) взрослым по 0,5 г через каждые 6 ч или по 1 г через каждые 12 ч. При нарушении функции почек увеличивают интервал между введениями (до 5–10 суток в тяжелых случаях).

Для химиопрофилактики в ортопедии и кардиохирургии вводят 1 г медленно (в течение 1 ч) за 30 мин до операции, при длительности вмешательства более 6 ч введение повторяют.

Детям до 1 недели после введения нагрузочной дозы 15 мг/кг назначают по 10 мг/кг через каждые 12 ч, 1–4 недели — первоначально 15 мг/кг, затем по 10 мг/кг через каждые 8 ч, старше 1 недели — по 10 мг/кг через каждые 6 ч или по 20 мг/кг (не выше 1 г) через каждые 12 ч.

Инtrateкально

При менингите дополнительно к внутривенному применению вводят по 5–10 мг через каждые 48–72 ч.

Внутрь

Можно принимать порошок для парентерального введения. Взрослым назначают по 125 мг 4 раза в день в течение 7–10 суток, детям — по 5 мг/кг (максимально 125 мг) 4 раза в день. Возможно введение через зонд. В случае тяжелой кишечной инфекции дозу повышают. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) доза составляет по 125 мг 1 раз в день.

Тейкопланин**Таргоцид (Targocid)**

Aventis Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 200 и 400 мг

Применяют для лечения тяжелых инфекций (в т. ч. нозокомиальных), вызванных грамположительной флорой, устойчивой к другим препаратам: эндокардита, сепсиса, инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, перитонита, связанного с перитонеальным диализом, а также для лечения стафилококкового энтероколита и псевдомембранозного колита (внутри) и химиопрофилактики в хирургии.

Дозировка и применение**Парентерально**

Назначают взрослым внутривенно болюсно или капельно 400 мг (или 6 мг/кг) 1 раз в 1-е сутки, затем по 200 мг (3 мг/кг) 1 раз в день внутримышечно или внутривенно. В тяжелых случаях вводят 3 раза по 400 мг через каждые 12 ч, затем переходят на поддерживающую дозу 400 мг/сутки.

При нарушении функции почек коррекция дозы требуется с 4-х суток.

Для химиопрофилактики в хирургии вводят внутривенно 400 мг (или 6 мг/кг) при введении в анестезию.

Детям в возрасте от 2 месяцев до 12 лет вводят внутривенно 3 раза по 10 мг/кг через каждые 12 ч, затем назначают по 6 мг/кг 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно (при тяжелых инфекциях и нейтропении поддерживающая доза также составляет 10 мг/кг/сутки).

Детям до 2 месяцев назначают 16 мг/кг внутривенно медленно (в течение 30 мин) в качестве нагрузочной дозы в 1-е сутки, затем по 8 мг/кг 1 раз в день.

Внутрь

Принимают 200 мг 1 раз в день.

Оксазолидиноны**Линезолид****Зивокс (Zivox)**

Pfizer Таблетки 400 и 600 мг
Гранулы для приема внутрь в виде
суспензии 100 мг/5 мл: флакон 150 мл
Р-р для инфузии 600 мг/флакон 300 мл

Новый класс антибактериальных средств с узким спектром действия. Линезолид оказывает бактериостатический эффект в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в т. ч. MRSA, полирезистентных пневмококков, ванкомицин-резистентных энтерококков, пептострептококков и клостридий.

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей (в т. ч. госпитальной пневмонии), кожи и мягких тканей, а также сепсиса. Его относят к препаратам резерва. Не рекомендуют назначать линезолид для лечения «катетерной» инфекции, а также инфекций, вызванных грамотрицательной флорой.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости, при поражении печени дозу снижают.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают пожилым, при наличии психических расстройств (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза, острого психоза), неконтролируемой артериальной гипертензии, феохромоцитомы, тиреотоксикоза.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, извращение вкуса, боли в животе, метеоризм, диарея, *редко* — сухость во рту, глоссит, стоматит, нарушение функциональных показателей печени.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, слабость, бессонница, оптическая и периферическая нейропатия (при длительности применения свыше 28 суток), судороги.

Другие: лихорадка, ринит, парестезии, кандидоз, аллергические реакции, реакции в месте инъекции, лактат-ацидоз.

Контроль

Общий анализ крови еженедельно; особого внимания требуют пациенты с уже имевшей место миелосупрессией, почечной недостаточностью, а также при длительности лечения более 10–14 суток.

Взаимодействие с другими препаратами

Линезолид является обратимым ингибитором MAO, поэтому его не назначают при одновременном приеме других *ингибиторов MAO* (избегают назначения линезолида в течение 2 недель после отмены ингибиторов MAO), *селективных ингибиторов захвата серотонина, 5-HT₁, агонистов серотонина («триптанов»), трициклических антидепрессантов, симпатомиметиков* (в т. ч. входящих в состав препаратов против простуды), *дофаминергических средств, буспирона*, а также *опиоидов*. Не следует принимать пищу, богатую тирамином.

Дозировка и применение

Внутрь / внутривенно ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет *внутрь или внутривенно* (медленно в течение 30–120

мин) по 600 мг 2 раза в день в течение 10–12 суток (при энтерококковой инфекции — до 28 суток).

У детей с момента рождения до 11 лет доза *внутрь или внутривенно* составляет по 10 мг/кг через 8 ч.

При неосложненной инфекции кожи и мягких тканей взрослым назначают *внутрь* по 400 мг 2 раза в день, подросткам — по 600 мг 2 раза в день, детям в возрасте 5–11 лет — по 10 мг/кг через 12 ч, в возрасте младше 5 лет — по 10 мг/кг через 8 ч.

Безопасность применения свыше 28 суток не установлена.

Стрептограммины

■ Квинупристин + дальфопристин

Синерцид (Synercid)

Aventis

Порошок лиоф. для инъекции:
флакон 500 мг (150 мг + 350 мг)

Новый класс антибиотиков с узким спектром действия. Активны в отношении грамположительной флоры, в основном *S. aureus* (в т. ч. MRSA) и ванкомицин-устойчивого *Enterococcus faecium*. Не действует на *Enterococcus faecalis*.

Применяют для лечения инфекций дыхательных путей (в т. ч. госпитальной пневмонии), кожи и мягких тканей. При смешанной инфекции с участием грамотрицательной флоры необходимо добавление второго препарата.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная недостаточность функции печени.

Осторожно назначают при нарушении сердечного ритма, особенно при удлинении интервала QT, при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT, при брадикардии, гипокалиемии, гипомagneмии, гипертрофии миокарда и дилатационной кардиомиопатии.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, *редко* — стоматит, желтуха, панкреатит.

Со стороны ЦНС: головная боль, бессонница, беспокойство, парестезии, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки, артериальная гипотензия, одышка, боли в грудной клетке.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения, эозинофилия.

Другие: артралгия, миалгия, астения, сыпь, зуд, реакции в месте инъекции, кандидоз, повышение в крови мочевины и креатинина, подагра.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят пациентам старше 18 лет внутривенно в центральную вену (в тяжелых случаях первое введение можно провести в периферическую вену) по 7,5 мг/кг через каждые 8 ч в течение 7 суток при инфекциях кожи и мягких тканей, 10 суток — при госпитальной пневмонии.

Липопептиды

■ Даптомицин

Кубицин (Cubicin)

Novartis

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 350 и 500 мг

Липопептидный антибиотик со спектром действия, близким к ванкомицину (за исключением того, что активность в отношении энтерококков не установлена). Применяют для лечения инфекций кожи и мягких тканей, вызванных полирезистентными грамположительными бактериями, включая MRSA, а также сепсиса, вызванного MRSA. При смешанных инфекциях с участием грамотрицательных бактерий и анаэробов необходимо комбинировать его с другими антибактериальными средствами. Не предназначен для лечения пневмонии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушениях функции почек и печени, а также в комбинации со статинами.

Не применяют у пациентов моложе 18 лет и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, головная боль, реакции в месте введения, *редко* — запор, боли в животе, нарушение вкуса, желтуха, приливы, колебания АД, сердечная аритмия, анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, *очень редко* — миопатия (с повышением активности в крови КФК, рабдомиолизом; требует отмены препарата).

Контроль

Активность КФК в крови до начала лечения, затем 1 раз в неделю (чаще, если имелось исходное повышение уровня КФК, при нарушении функции почек, а также при появлении симптомов миопатии).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят пациентам старше 18 лет медленно (в течение не менее 30 мин) в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки, при сепсисе — 6 мг/кг 1 раз в сутки.

При нарушении функции почек (клиренс креати-

нина менее 30 мл/мин) вводят обычную суточную дозу через день.

Другие антибактериальные средства

Амфениколы

■ Хлорамфеникол

Левомецетин (Levomecetinum)

Многие

Таблетки 250 и 500 мг

производители

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 0,5 и 1 г

Ингибирует пептидилтрансферазу и нарушает синтез белка в бактериальной клетке, оказывая бактериостатическое действие; в высокой концентрации оказывает бактерицидное действие в отношении пневмококков, менингококков и гемофильной палочки. Хорошо проникает во все органы и ткани, в т. ч. ликвор (концентрация составляет 50 % от концентрации в плазме), проникает через плаценту и в грудное молоко. При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако за длительный период использования в клинике отмечен рост устойчивости флоры к хлорамфениколу. Из-за высокой токсичности применяют только при тяжелых инфекциях в качестве препарата 2-го ряда, например, при остром мастоидите, эпиглоттите (в комбинации с **рифампицином**) и тяжелом круппе у детей старше 2 месяцев, тяжелой внегоспитальной пневмонии, генерализованном сальмонеллезе, риккетсиозах (предпочтительны тетрациклины), туляремии, чуме, менингите в качестве эмпирической терапии, при менингококковом менингите, при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae*, при абсцессе мозга (в комбинации с **бензилпенициллином**), а также при внегоспитальном сепсисе у взрослых и детей старше 5 лет (в комбинации с **гентамицином**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания крови, порфирия, выраженное нарушение функции печени и почек, дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у детей в первые месяцы жизни.

Побочные действия

● Гематологическая токсичность:

- ✓ препарат вызывает панцитопению, лейкопению, тромбоцитопению, апластическую анемию и аплазию костного мозга с летальной панцитопенией. Чаще возникает при длительной или повторной терапии; возможна

генетически обусловленная гиперчувствительность или идиосинкразия. Частота развития 1:30 000; характерна высокая летальность; у выживших имеется высокий риск развития острого лейкоза;

- ✓ обратимое угнетение эритропоэза с ретикулоцитопенией; частота и выраженность зависит от дозы. Риск выше при концентрации в плазме крови более 25 мкг/мл в течение длительного периода времени, у больных с заболеваниями печени (особенно с асцитом и желтухой) и при нарушении функции почек.
- Синдром «серого ребенка»: развивается у новорожденных (особенно недоношенных) при использовании высоких доз. Первые симптомы — рвота и аритмичное дыхание, затем развивается диарея, цианоз и не поддающийся лечению лактацидоз; смерть наступает вследствие недостаточного связывания препарата с глюкуроновой кислотой и замедленного выведения (летальность 40 %).
- Другие проявления токсичности.
 - ✓ *Со стороны ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея, раздражение слизистой рта.
 - ✓ *Со стороны ЦНС*: спутанность сознания, психомоторное возбуждение, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации, паралич глазных яблок, нарушение вкуса, снижение остроты слуха и зрения.
- Биологические реакции: дисбактериоз, кандидоз, дерматит.
- Реакции гиперчувствительности (*редко*): везикулярная или пятнистая кожная сыпь, лихорадка и отек Квинке; реакция Яриша–Герцгеймера при лечении сифилиса, бруцеллеза или тифоподобной лихорадки.

Контроль

Общий анализ крови через каждые 3 дня; желателен контроль концентрации хлорамфеникола в крови (пик концентрации — 15–25 мкг/мл, минимум — 5–10 мкг/мл).

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении *пенициллинов* возможен как синергизм, так и антагонизм.

Не следует комбинировать хлорамфеникол с *макролидами* и *линкозамидами* из-за их антагонизма.

Хлорамфеникол замедляет выведение и усиливает действие *сахароснижающих препаратов для приема внутрь*, *фенитоина* и *непрямых антикоагулянтов*.

Индукторы микросомальных ферментов (*рифампицин*, *фенитоин*, *фенобарбитал*) снижают концентрацию хлорамфеникола в крови.

Хлорамфеникол снижает действие *препаратов железа*, *фолиевой кислоты* и *витамина В₁₂* в отношении гемопоэза.

Сочетание с *цитостатиками*, *сульфаниламидами* и *циметидином* усиливает риск миелотоксичности.

Несовместим с *алкоголем*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 0,5 г 4 раза в день, в тяжелых случаях разовую дозу повышают до 1 г.

Детям назначают по 15 мг/кг (не выше 0,5 г) 4 раза в день, в тяжелых случаях разовую дозу повышают до 25 мг/кг (не более 750 мг).

Курс лечения обычно 7–10 дней, при хорошей переносимости — до 2 недель.

Парентерально ▶

Назначают взрослым внутримышечно или внутривенно по 1 г через каждые 6–8 ч, детям — по 25 мг/кг (не более 1 г) через каждые 6 ч.

Аминоциклитолы

■ Спектиномицин

Кирин (Kirin)

Medochemie Порошок лиоф. для инъекций: флакон 2 г

Тробицин (Trobicin)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 2 г

Имеет сходное строение с аминогликозидами, взаимодействует с 30S субъединицей рибосом и подавляет синтез белка в бактериальной клетке. Обладает специфической активностью в отношении *Neisseria gonorrhoeae*. Оказывает бактериостатическое действие. Быстро всасывается после внутримышечного введения, достигает пика концентрации через 1–2 ч. Выводится с мочой в неизменном виде.

После внедрения препарата в клиническую практику отмечено появление устойчивых штаммов.

Показания

Неосложненная аногенитальная гонорея, распространенная гонококковая инфекция, гонококковый конъюнктивит.

Не применяют при гонококковом фарингите (не достигает высоких концентраций в слюне).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности не установлена; назначают во время беременности при наличии аллергии на β-лактамы антибиотики.

Не назначают новорожденным (препарат содержит бензиловый спирт, вызывающий тяжелые осложнения у детей до 1 года).

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в эпигастрии, головокружение, озноб, лихорадка, реакция в месте инъекции, аллергические реакции.

При применении нескольких доз отмечено развитие анемии, снижение клиренса креатинина и повышение в крови мочевины и активности щелочной фосфатазы и АЛТ.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Назначают взрослым при неосложненной гонорее и гонококковом конъюнктивите 2 г однократно, при генерализованной гонококковой инфекции — по 2 г через каждые 12 ч в течение 7 суток.

Детям с массой тела менее 45 кг вводят 40 мг/кг однократно, с весом тела не менее 45 кг — 2 г однократно.

Фузидиевая кислота

Фузидиевая кислота (Fusidic acid)

| | |
|------------------|--|
| <i>Биосинтез</i> | Таблетки 250 и 500 мг Гранулы для приема внутрь в виде суспензии 250 мг/5 мл: флакон 150 мл |
|------------------|--|

Фузидин-натрий (Fusidinum-sodium)

| | |
|------------------|-----------------------|
| <i>Биосинтез</i> | Таблетки 125 и 250 мг |
|------------------|-----------------------|

Фуцидин (Fucidin)

| | |
|----------------|--|
| <i>Nycomed</i> | Таблетки 250 мг Суспензия внутрь 250 мг/5 мл: флакон 90 мл Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500 мг |
|----------------|--|

Стероидное антибактериальное средство. Подавляет синтез белка в бактериальной клетке и оказывает бактериостатическое действие. Обладает узким спектром действия: фузидиевая кислота активна в отношении стафилококков (в т. ч. MRSA), в меньшей степени — в отношении стрептококков, энтерококков, менингококков и гонококков. Не влияет на грамотрицательную флору.

Применяют для лечения инфекций, вызываемых стафилококками: кожи и мягких тканей, костей и суставов, эндокардита и абсцесса головного мозга. Фузидиевую кислоту назначают только в составе комбинированной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не назначают во время беременности. Избегают применения у новорожденных (вытесняет билирубин из связанного состояния с белком и может вызвать энцефалопатию).

Побочные действия

Диспепсия, нарушение функции печени, желтуха, аллергические реакции. Возможно развитие почечной недостаточности (обычно на фоне желтухи).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Таблетки — взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 500 мг 3 раза в день.

Суспензию назначают детям до 1 года в дозе 50 мг/кг/сутки на 3 приема, 1–5 лет — по 250 мг 3

раза в день, 5–12 лет — по 500 мг 3 раза в день, взрослым и подросткам старше 12 лет — по 750 мг 3 раза в день (всасывание суспензии хуже, поэтому дозы выше, чем при приеме таблеток).

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым с весом тела более 50 кг по 500 мг через каждые 8 ч, с массой тела менее 50 кг и детям — по 6–7 мг/кг через каждые 8 ч.

■ Колистиметат натрия

Колистин (Colistin)

| | |
|-------------------|---|
| <i>Grunenthal</i> | Порошок для приготовления р-ра для ингаляций: флакон 1 млн ЕД |
|-------------------|---|

Антибактериальное средство, высокоактивное в отношении синегнойной палочки, в т. ч. полирезистентных штаммов.

Показания

Инфекции дыхательных путей, вызванные синегнойной палочкой, при муковисцидозе.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют во время беременности, а также при бронхиальной астме, кровохарканье и ХПН.

Не применяют у детей младше 6 лет и в период лактации.

Побочные действия

Бронхоспазм (до 10 %), усиление кашля, образование мокроты, мукозит, фарингит, одышка, тошнота, изжога, головокружение, парестезии, ОПН.

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

Взрослым и детям старше 6 лет обычно назначают через небулайзер по 1 млн ЕД 2 раза в сутки, при тяжелой инфекции суточную дозу можно увеличить до 6 млн ЕД. Продолжительность санационной терапии составляет от 3 недель до 3 месяцев.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы — синтетические препараты, оказывающие бактерицидное действие в отношении анаэробов (грамположительных и грамотрицательных) и простейших. Лечение протозойных инфекций см. стр. 752.

Хорошо проникают в органы и ткани, в т. ч. через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.

Метронидазол, тинидазол и орнидазол применяют для лечения анаэробной инфекции (в т. ч. вызванной *Bacteroides fragilis*) и инфекций, вызываемых простейшими; **секнидазол** — для лечения протозойных инфекций, **ниморазол** и **тенонитрозол** — для лечения трихомониаза.

Метронидазол и **тинидазол** используют также для эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 442).

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия).

Осторожно назначают при нарушении функции печени, поражении центральной и периферической нервной системы.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить); **метронидазол** назначают во II–III триместрах беременности по жизненным показаниям.

Метронидазол, тинидазол и орнидазол осторожно назначают детям.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, металлический вкус во рту, боли в животе.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, расстройство сознания, обморок, нарушение координации движения, атаксия, *редко* — судороги.

Со стороны системы крови: обратимая лейкопения и нейтропения.

Другие: аллергические реакции, окрашивание мочи в темный цвет, тромбофлебит в месте инъекции.

Внимание! Во время лечения следует воздержаться от деятельности, требующей концентрации внимания.

Взаимодействие с другими препаратами

Нитроимидазолы (за исключением **орнидазола**) вызывают непереносимость *алкоголя*.

Нитроимидазолы усиливают эффекты *непрямых антикоагулянтов*.

Индукторы печеночных ферментов (*фенитоин, фенобарбитал, рифампицин*) усиливают метаболизм и выведение нитроимидазолов, ингибиторы (*циметидин*) — снижают.

Не рекомендуют назначать **тинидазол** одновременно с *этионамидом*.

■ Метронидазол

Клион (Klion)

Gedeon Richter Таблетки 250 мг
0,5 % р-р для инъекций: флакон 100 мл

Метрогил (Metrogil)

Unique Таблетки 200 и 400 мг
Суспензия внутрь 200 мг/5 мл:
флакон 60 и 100 мл
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 20 мл
Р-р для инфузии 500 мг/флакон 100 мл

Метронидазол (Metronidazol)

Многие производители Таблетки 200, 250, 400 и 500 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 20 мл
Р-р для инфузии 500 мг/флакон 100 мл

Трихоброл (Trichobrol)

Ферейн Таблетки 250 мг

Трихопол (Trichopol)

Polpharma Таблетки 250 мг

Флагил (Flagyl)

Aventis Таблетки 250 мг
Р-р для инфузии 500 мг/флакон 100 мл

Эфлоран (Efloran)

КРКА Таблетки 400 мг
Р-р для инфузии 500 мг/флакон 100 мл

Применяют для лечения хирургических и гинекологических инфекций, вызванных анаэробной флорой, клостридиальной инфекции, остеомиелита, абсцедирующей пневмонии и гангрены легкого, анаэробного сепсиса, менингита и абсцесса мозга, для химиопрофилактики в хирургии, эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 442) — как правило, в составе комбинированной терапии, а также для лечения псевдомембранозного колита и протозойных инфекций (трихомоноза, лямблиоза, амебиаза) — в виде монотерапии. Вагинальные средства с метронидазолом см. стр. 531–532.

Несмотря на длительный опыт применения, клинически значимая устойчивость микрофлоры к метронидазолу встречается редко.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

При нарушении функции печени суточную дозу снижают до $\frac{1}{3}$ на 1 прием/введение.

Внимание! Метронидазол оказывает канцерогенное действие. Избегают его необоснованного назначения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При бактериальных анаэробных инфекциях назначают взрослым по 400–500 мг 3 раза в день, детям — по 10–12,5 мг/кг (не более 250 мг) 2 раза в день или по 7,5 мг/кг 3 раза в день.

При зубных инфекциях назначают по 250 мг 3 раза в день в течение 3–7 суток.

При псевдомембранозном колите взрослые принимают по 250 мг 4 раза в день (или по 500 мг 3 раза в день) в течение 8–10 суток, дети — по 12,5 мг/кг (максимально 250 мг) 3 раза в день в течение 7–14 суток.

Для химиопрофилактики в хирургии принимают внутрь 400–500 мг (дети — 7,5 мг/кг) за 2 ч до операции. В случае высокого риска развития инфекции продолжают прием метронидазола в той же дозе после операции еще трижды с интервалом 8 ч.

При амебиазе взрослым назначают по 600–800 мг 3 раза в день в течение 8–10 суток, детям — 35–50 мг/кг/сутки на 3 приема.

При трихомонозе взрослым назначают 2 г однократно.

При лямблиозе взрослым назначают 2 г 1 раз в день в течение 3 суток или по 400–500 мг 3 раза в день в течение 5 суток или по 250 мг 2 раза в день в

течение 10 суток. У детей 2–5 лет доза составляет 250 мг/сутки, 5–10 лет — 250–375 мг/сутки, старше 10 лет — 500 мг/сутки на 3 приема.

Парентерально ▶

Вводят внутривенно взрослым по 500 мг через каждые 8–12 ч, детям — по 12,5 мг/кг (не более 500 мг) через каждые 8 ч. В тяжелых случаях после внутривенного введения нагрузочной дозы 15 мг/кг в течение 1 ч (обычно 1 г для пациентов 70 кг) назначают по 7,5 мг/кг через каждые 6 ч (по 0,5 г для пациента 70 кг).

Для химиопрофилактики в хирургии с возможной комбинацией ран назначают 500 мг (в комбинации с **цефазолином** в дозе 1 г) внутривенно при введении в анестезию (при длительности операции более 3–4 ч вводят еще 1 г **цефазолина**).

■ Тинидазол

Тиниба (Tiniba)

Cadila Таблетки 300 и 500 мг

Тинидазол (Tinidazol)

Многие производители Таблетки 500 мг

Фазижин (Fasigyn)

Pfizer Таблетки 500 мг

Применяют для лечения хирургических и гинекологических инфекций, вызванных анаэробной флорой, для химиопрофилактики в хирургии, эрадикации *Helicobacter pylori* (см. стр. 442), а также для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, лямблиоза, амебиоза.

Комбинированный препарат с ципрофлоксацином см. стр. 667.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При бактериальных анаэробных инфекциях назначают взрослым и подросткам старше 12 лет в первый день 2 г, затем по 1 г/сутки в течение 5–6 дней. Доза для детей составляет 50–60 мг/кг/сутки на 1 прием.

Для химиопрофилактики в хирургии принимают внутрь 2 г однократно за 12 ч до операции.

При трихомониазе и лямблиозе назначают однократно взрослым 2 г, детям — 50–75 мг/кг.

При кишечном амебиозе назначают взрослым 2 г/сутки в течение 2–3 дней (при необходимости курс увеличивают до 10 суток), детям — 50–60 мг/кг/сутки в течение 3 дней. При печеночном амебиозе длительность лечения у взрослых составляет 3 дня (до 6), у детей — 5 суток.

■ Орнидазол

Дазолик (Dazolic)

Sun Таблетки 500 мг



Орнидазол-веро (Ornidazol-vero)

Верофарм Таблетки 500 мг

Орниона (Orniona)

Вертекс Таблетки 500 мг

Орнисид (Ornisid)

Abdi Таблетки 250 мг

Форте — таблетки 500 мг

Тиберал (Tiberal)

Roche Таблетки 500 мг

Применяют для лечения хирургических и гинекологических инфекций, вызванных анаэробной флорой, для химиопрофилактики в хирургии, а также для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, амебиоза, лямблиоза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При бактериальных анаэробных инфекциях назначают взрослым по 0,5 г 2 раза в день.

Для химиопрофилактики в хирургии и гинекологии принимают 1 г до операции, затем назначают по 0,5 г 2 раза в день в течение 2–5 суток.

При трихомониазе назначают взрослым по 0,5 г 2 раза в день в течение 5 суток, детям — по 25 мг/кг 1 раз в день.

При амёбной дизентерии курс лечения составляет 3 дня, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг составляет 1,5 г/сутки на один прием, для детей с массой тела менее 35 кг — 40 мг/кг/сутки на 1 прием.

При всех других формах амёбиоза курс лечения составляет 5–10 суток, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг — по 0,5 г 2 раза в день, детей с массой тела менее 35 кг — 25 мг/кг/сутки на 1 прием.

При лямблиозе курс лечения — 1–2 суток, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг — 1,5 г/сутки на 1 прием, детей с массой тела менее 35 кг — 40 мг/кг/сутки на 1 прием.

Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются структурными аналогами и конкурентными антагонистами пара-аминобензойной кислоты (ПАБК): препятствуя включению ПАБК в нормальный синтез фолиевой кислоты микробной клетки, они оказывают бактериостатическое действие. Хорошо проникают в ткани и жидкости организма, в т. ч. через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.

Сульфаниламиды обладают широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, однако в настоящее время имеется большое количество устойчивых штаммов.

В настоящее время из-за часто встречающейся устойчивости возбудителей сульфаниламиды применяют при неосложненных инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, бессимптомной бактериурии, нокардиозе, токсоплазмозе, малярии, а также для профилактики чумы.

Сульфаметоксазол + триметоприм применяют также для профилактики и лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза у больных СПИДом (в т. ч. у детей до 2 месяцев).

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия с тиазидовыми диуретиками, фуросемидом, ингибиторами карбоангидразы и производными сульфонилмочевины), дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы, мегалобластная анемия и дефицит фолиевой кислоты, порфирия, выраженное нарушение функции почек и печени.

Осторожно назначают при заболеваниях системы крови, умеренном нарушении функции почек и печени, хронической сердечной недостаточности.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Не назначают детям до 2 месяцев (кроме случаев врожденного токсоплазмоза или профилактики пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных).

Избегают применения сульфаниламидов у пациентов старше 65 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны ЖКТ: диспепсия, боли в животе, анорексия, диарея, псевдомембранозный колит, гепатит и токсическая дистрофия печени, приступ порфирии.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия.

Со стороны выделительной системы: кристаллурия (кислая среда способствует выпадению кристаллов), гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.

Другие: лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (чаще при использовании сульфаниламидов длительного действия), фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной железы.

Взаимодействие с другими препаратами

Сульфаниламиды снижают эффективность бактерицидных антибиотиков.

Усиливают действие и токсичность *непрямых антикоагулянтов, противосудорожных средств, сахароснижающих препаратов для приема внутрь и метотрексата.*

Потенцируют токсичность других миелосупрессивных средств.

Сульфаниламиды снижают эффективность *оральной контрацепции.*

Сульфаниламиды усиливают метаболизм *циклоспорина*, но могут усилить его нефротоксичность.

■ Сульфадимидин

Сульфадимезин (Sulfadimezinum)

Многие производители Таблетки 250 и 500 мг

Сульфаниламид короткого действия. Применяют для лечения инфекций дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, а также для профилактики чумы.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 2 г в первый прием, затем по 1 г 4–6 раз в день.

Доза для детей старше 2 месяцев составляет 100 мг/кг на 1-й прием, затем по 25 мг/кг 4–6 раз в день (не более 6 г/сутки).

Для профилактики чумы назначают взрослым и детям 30–60 мг/кг/сутки на 4 приема.

■ Сульфадиметоксин

Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum)

Многие производители Таблетки 0,5 г

Сульфаниламид длительного действия. Применяют для лечения инфекций дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, ЛОР-органов, пиодермии, раневой инфекции, а также рожи, токсоплазмоза и трахомы.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым в 1-й день 1–2 г/сутки на 1 прием, затем по 0,5–1 г 1 раз в день.

Доза для детей старше 2 месяцев составляет в 1-й день 25–50 мг/кг на 1 прием, в последующие — 12,5–25 мг/кг/сутки.

■ Сульфален

Сульфален (Sulfalenum)

Многие производители Таблетки 0,2 г

Сульфаниламид сверхдлительного действия. Применяют для лечения инфекций дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей, ЛОР-органов, а также пиодермии, раневой инфекции, токсоплазмоза и малярии (в составе комбинированной терапии).

Не назначают детям.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым при острых заболеваниях 1 г 1 раз в 1-й день, затем по 0,2 г 1 раз в день в течение 7–10 суток.

При хронической инфекции и для химиофилактики принимают по 2 г на один прием еженедельно в течение 1–1,5 месяцев.

Ко-тримоксазол

■ Сульфаметоксазол + триметоприм

Бактрим (Bactrim)

Roche Таблетки 480 мг
Форте — таблетки 960 мг
Сироп 240 мг/5 мл: флакон 100 мл

Бикотрим (Bicotrim)

Agio Таблетки 480 мг

Би-Септин (Bi-Septin)

Natur Produkt Таблетки 120 и 480 мг

Бисептол (Biseptol)

Polfa Таблетки 120, 240 и 480 мг
Р-р для инъекций 480 мг/ампула 5 мл

Брифесептол (Brifeseptol)

Ферейн Таблетки 120 и 480 мг
Р-р для инфузии 480 мг/ампула 5 мл

Двасептол (Dvaseptol)

Валента Таблетки 120 и 480 мг

Дуо-септол (Duo-septol)

ICN Таблетки 120 и 480 мг

Ко-тримоксазол (Co-trimoxazol)

Многие производители Таблетки 120, 480 и 960 мг
Суспензия внутрь 240 мг/5 мл: флакон 50 и 100 мл

Котримол (Cotrimol)

Ipca Таблетки 480 и 960 мг
Суспензия внутрь 240 и 480 мг/5 мл: флакон 60 мл

Ориприм (Oriprim)

Cadila Таблетки 480 мг
Суспензия внутрь 240 мг/5 мл: флакон 50 и 100 мл

Септрин (Septtrin)

Glaxo Таблетки 120 и 480 мг
Форте — таблетки 960 мг
Суспензия внутрь 240 мг/5 мл: флакон
Р-р для инъекций 480 мг/ампула 5 мл

Комбинированный препарат, содержащий 5 частей сульфаниламида средней продолжительности действия сульфаметоксазола и 1 часть производного диаминопиримидина триметоприма. Оказывает бактерицидное действие благодаря блокаде синтеза фолиевой кислоты (сульфаметоксазол) и ее превращения в дигидро- и тетрагидрофолиевую кислоту (триметоприм). Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, в т. ч. ликвор. Активен в отношении многих возбудителей, в т. ч. *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, возбудителей сапа, мелиодоза и нокардиоза, в меньшей степени — представителей рода *Plasmodium*. Некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Salmonella*) проявляют устойчивость.

Применяют для лечения неосложненных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей (в регионах

с низкой бактериальной устойчивостью), ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, раневой инфекции, у детей — брюшного тифа и паратифозных инфекций, бруцеллеза и иерсиниоза. Является препаратом выбора для лечения и профилактики пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции, при нокардиозе. Не применяют для лечения стрептококковых инфекций (не вызывает эрадикацию возбудителя).

Включен в перечень жизненно необходимых антибактериальных средств ВОЗ.

Описана возможность применения при болезни Вегенера (некротическом васкулите и гранулематозе) в комбинации с цитостатиками и глюкокортикоидами и при болезни Уиппла (кишечной липодистрофии).

При нарушении функции почек дозу снижают. Не назначают детям до 2 месяцев (за исключением ВИЧ-инфицированных).

Противопоказания / Побочные действия

См. *Сульфаниламиды*. Триметоприм может вызывать гиперкалиемию; риск выше при нарушении функции почек, у пожилых и пациентов, получающих калийсберегающие диуретики или препараты калия.

Возможно развитие флебита в месте внутривенной инъекции.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в 2 недели; общий анализ мочи и функция печени (особенно при длительном курсе).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Обычная доза для взрослых и подростков старше 12 лет составляет по 960 мг 2 раза в день, детей 6–12 лет — по 480 мг 2 раза в день, в возрасте от 6 месяцев до 6 лет — по 240 мг 2 раза в день, 2–6 месяцев — по 120 мг 2 раза в день. Доза для длительного приема у взрослых и подростков старше 12 лет составляет по 480 мг 2 раза в день. Курс лечения при острой бактериальной инфекции — 5–6 суток, при бруцеллезе — 3–4 недели, при брюшном тифе и паратифозных инфекциях — 1–3 месяца.

Для профилактики рецидивов хронической инфекции мочевыводящих путей назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 480 мг 1 раз в день на ночь, детям младше 12 лет — 12 мг/кг/сутки.

При остром цистите детям 7–12 лет назначают по 480 мг 2 раза в день в течение 3 суток.

При пневмоцистной пневмонии назначают по 30 мг/кг 3 раза в день в течение 21 суток, для профилактики пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных принимают по 960 мг 1 раз в день пожизненно. При плохой переносимости препарата дозу снижают до 480 мг/сутки или принимают по 960 мг через день (3 раза в неделю).

При токсоплазмозе назначают:

✓ при энцефалите — по 60 мг/кг/сутки в течение 4 недель, затем $1/2$ дозы в течение 3 месяцев;

✓ при хориоретините — по 960 мг 1 раз в 3 дня в течение 20 месяцев.

Для профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции назначают по 960 мг/сутки или по 960 мг 2 раза в день 3 раза в неделю.

Парентерально ▶

Назначают внутримышечно или внутривенно (медленно в течение 30–60 мин) взрослым и подросткам старше 12 лет по 480 мг 2 раза в день, 6–12 лет — 30 мг/кг/сутки на введения через 12 ч. Курс лечения парентерально не должен превышать 5 суток; при необходимости продолжают прием препарата внутрь.

Глава 88

Противотуберкулезные средства

Туберкулез у человека вызывает возбудитель *Mycobacterium tuberculosis*, реже — *M. bovis*. В лечении туберкулеза выделяют две фазы: начальное лечение и поддерживающее лечение. Основными противотуберкулезными препаратами считают **изониазид** (в настоящее время имеется столь же эффективный, но менее токсичный **феназид**), **рифампицин**, **стрептомицин**, **пиразинамид** и **этамбутол**. Все указанные препараты, за исключением стрептомицина, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. В клинической практике используют препараты, которые содержат комбинацию нескольких противотуберкулезных средств 1-го ряда (см. таблицу 88–1).

Таблица 88–1. Комбинированные противотуберкулезные препараты

| Препарат | Состав |
|--|--|
| АКТ-4 (АКТ-4) <i>Lupin</i> | 30 наборов по 4 таблетки: 1 таблетка — Изониазид, 300 мг Этамбутол, 800 мг 2 таблетки — Пиразинамид, 750 мг 1 капсула — Рифампицин, 450 мг |
| Зукокс (Zucox) <i>Glaxo</i> | 15 наборов по 3 таблетки: 1 таблетка — Изониазид, 300 мг Рифампицин, 450 мг 2 таблетки — Пиразинамид, 750 мг |
| Зукокс Е (Zucox E) <i>Glaxo</i> | 15 наборов по 4 таблетки: 1 таблетка — Изониазид, 300 мг Рифампицин, 450 мг 2 таблетки — Пиразинамид, 750 мг 1 таблетка — Этамбутол, 800 мг |
| Зукокс плюс (Zucox plus) <i>Glaxo</i> | Таблетки: Изониазид, 300 мг Рифампицин, 450 мг |
| Изокомб (Isocomb) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Изониазид, 600 мг Пиразинамид, 300 мг Рифампицин, 120 мг Этамбутол, 225 мг Пиридоксин, 20 мг |
| Ласлонвита (Laslonvita) <i>Валента</i> | Таблетки: Изониазид, 75 мг Пиразинамид, 400 мг Рифампицин, 150 мг Этамбутол, 275 мг Пиридоксин, 20 мг |

| Препарат | Состав |
|---|---|
| Ломекомб (Lomecomb) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Изониазид Ломефлоксацин Пиразинамид Этамбутол Пиридоксин |
| Майрин (Myrin) <i>Wyeth-Lederle</i> | Таблетки: Изониазид, 75 мг Рифампицин, 150 мг Этамбутол, 300 мг |
| Майрин П (Myrin P) <i>Wyeth-Lederle</i> | Таблетки: Изониазид, 60 мг Рифампицин, 120 мг Этамбутол, 225 мг Пиразинамид, 300 мг |
| Протиокомб (Protiocomb) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Ломефлоксацин, 200 мг Пиразинамид, 370 мг Протионамид, 150 мг Этамбутол, 325 мг Пиридоксин, 10 мг |
| Р-цинекс (R-cinex) <i>Lupin</i> | Капсулы: Изониазид, 300 мг Рифампицин, 450 мг |
| Р-цинекс 3 (R-cinex Z) <i>Lupin</i> | Таблетки: Изониазид, 150 мг Рифампицин, 225 мг Пиразинамид, 750 мг |
| Римпин ИПЗ (Rimpin IPZ) <i>Лука</i> | Таблетки: Изониазид, 100 мг Рифампицин, 150 мг Пиразинамид, 350 мг |
| Рифакомб (Rifacomb) <i>Ирса</i> | Таблетки: Изониазид, 100 мг Рифампицин, 150 мг Пиридоксин, 10 мг |
| Рифакомб плюс (Rifacomb plus) <i>Ирса</i> | Таблетки: Изониазид, 100 мг Рифампицин, 150 мг Пиразинамид, 500 мг |
| Рифатер (Rifater) <i>Lepetit</i> | Таблетки: Изониазид, 50 мг Рифампицин, 120 мг Пиразинамид, 300 мг |
| Рифинаг (Rifinag) <i>Lepetit</i> | Таблетки: Изониазид, 100 мг Рифампицин, 150 мг или Изониазид, 150 мг Рифампицин, 300 мг |
| Тибинекс (Tibinex) <i>Themis</i> | Таблетки: Изониазид, 100 или 300 мг Рифампицин, 150 или 450 мг |
| Трикокс (Tricox) <i>Themis</i> | Таблетки: Изониазид, 100 мг Пиразинамид, 350 мг Рифампицин, 150 мг |
| Форкокс (Forcox) <i>Macleods</i> | Таблетки: Изониазид, 150 или 75 мг Пиразинамид, 750 или 400 мг Рифампицин, 225 или 150 мг Этамбутол, 400 или 275 мг |

| | |
|--|--|
| Фтизопирам (Phthizopiram) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Изониазид, 150 мг Пиразинамид, 500 мг В6 + Пиридоксин, 15 мг |
| Фтизоэтам (Phthizoetham) <i>Акрихин</i> | Таблетки: Изониазид, 150 мг Этамбутол, 400 мг В6 + Пиридоксин, 15 мг |

Лечение впервые выявленного туберкулеза начинают с назначения комбинации из нескольких препаратов (обычно 3–4-х) для предотвращения появления устойчивых штаммов. При отсутствии противопоказаний в схему лечения обязательно включают **изониазид** (или **феназид**) и **рифампицин**.

Стандартная схема включает изониазид (или феназид), рифампицин, пиразинамид и этамбутол; если риск устойчивости микобактерий к изониазиду высок (нет иммунодефицита, пациент ранее не получал противотуберкулезное лечение, не было контакта с больным лекарственно-устойчивым туберкулезом) этамбутол можно не назначать. Курс начального лечения — 2 месяца (при иммунодефиците его проводят в течение до 9 месяцев).

Для интенсивного начального лечения назначают изониазид (или феназид), рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол в течение 2 месяцев, затем продолжают лечение 4 препаратами (без стрептомицина) в течение еще 1 месяца.

Для уничтожения персистирующих форм микобактерий (в т. ч. внутриклеточных) по окончании начального курса назначают 2–3 эффективных препарата, обычно изониазид (или феназид) + рифампицин ± этамбутол в течение 4 месяцев. Более длительный курс необходим при имевшем место туберкулезном менингите или лекарственно-устойчивом туберкулезе; в последнем случае требуется смена препаратов.

В качестве препаратов 2-го ряда, применяемых при непереносимости основных средств, полирезистентности микобактерии туберкулеза, а также при быстро прогрессирующем процессе используют **рифабутин**, **ломефлоксацин**, **канамицин**, **протионамид**, **этионамид**, **циклосерин**, **капреомицин**, **аминосалициловую кислоту (ПАСК)**. Кроме того, в качестве препаратов резерва при туберкулезе применяют другие **фторхинолоны** (см. стр. 665).

Для химиопрофилактики туберкулеза назначают обычно изониазид в течение до 6 месяцев.

Атипичные микобактерии (*M. avium* и некоторые другие) вызывают инфекции у человека при иммунодефиците, обычно при ВИЧ-инфекции — так называемый МАК (*M. avium* комплекс). При МАК-инфекции эффективны **рифабутин**, **этамбутол**, **этионамид** и **циклосерин**, а также **амикацин** (см. стр. 662), **азитромицин** и **кларитромицин** (см. стр. 671–672), **клофазимин** (см. стр. 697). Описана также возможность применения фторхинолонов. Для лечения оппортунистической инфекции МАК при ВИЧ назна-

чают, например, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день или этамбутол по 15 мг/кг 1 раз в день.

Для профилактики первого эпизода МАК-инфекции при ВИЧ назначают азитромицин по 1200 мг 1 раз в неделю или кларитромицин по 500 мг 2 раза в день. Альтернативная схема включает рифабутин по 300 мг 1 раз в день или азитромицин по 1200 мг 1 раз в неделю + рифабутин по 300 мг 1 раз в день.

Для профилактики рецидива оппортунистических инфекций при ВИЧ назначают кларитромицин по 500 мг 2 раза в день + этамбутол по 15 мг/кг 1 раз в день ± рифабутин по 300 мг 1 раз в день пожизненно.

Применение при нарушении функции печени и почек

Использование стандартной схемы сопряжено с риском развития гепатотоксичности; ее не назначают при исходном поражении печени. При нарушении функции печени не назначают также рифабутин, протионамид и этионамид.

При нарушении функции почек противопоказан фтивазид; избегают применения аминогликозидов (стрептомицина и канамицина), этамбутола и капреомицина, при выраженном нарушении функции почек — циклосерина. При необходимости их назначения снижают дозу или увеличивают интервалы между введениями.

Применение во время беременности и в период лактации

Во время беременности назначают стандартную схему изониазид + рифампицин + пиразинамид ± этамбутол.

Не применяют во время беременности рифабутин, стрептомицин, ломефлоксацин, протионамид и этионамид; в крайнем случае назначают капреомицин и циклосерин (безопасность применения не установлена; капреомицин в опытах на животных продемонстрировал тератогенные свойства).

Изониазида, получаемого ребенком с грудным молоком, недостаточно для лечения и профилактики туберкулеза у грудных детей.

Применение у детей

Для лечения туберкулеза детям обычно назначают изониазид + рифампицин + пиразинамид в течение 2 месяцев, затем изониазид + рифампицин в течение 4 месяцев. При высоком риске наличия лекарственно-устойчивого туберкулеза в начальную схему включают этамбутол (противопоказан у детей младше 2 лет; осторожно применяют у детей младше 5 лет из-за трудности диагностики осложнений со стороны зрения).

При асимптоматической инфекции можно применять изониазид в виде монотерапии в течение 1 года.

Производные гидразида никотиновой кислоты

Препараты этой группы оказывают бактерицидное действие, в первую очередь, в отношении быстро делящихся *Mycobacterium tuberculosis*. Во избежание развития устойчивости препараты комбинируют с другими противотуберкулезными средствами.

К препаратам 1-го ряда относят **изониазид**; в последнее время в качестве основного препарата его заменяет **феназид** (из-за меньшей токсичности).

Показания

Лечение туберкулеза (в т. ч. менингита); профилактика туберкулеза — **изониазид**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени, эпилепсия, судороги или полиомиелит в анамнезе, стенокардия, декомпенсированные пороки сердца, атеросклероз.

Осторожно назначают при сопутствующем сахарном диабете, алкоголизме, хронической почечной недостаточности, истощении и ВИЧ-инфекции.

Возможно применение во время беременности и в период лактации, однако описаны побочные эффекты со стороны плода: развитие миеломенингоцеле, гипоспадии и геморрагического синдрома вследствие недостатка витамина К, задержка психического развития. У ребенка, продолжающего грудное вскармливание, возможно проявление нейро- и гепатотоксичности.

Побочные действия

Самыми серьезными побочными действиями считают нейротоксичность (кроме **феназида**) и гепатотоксичность.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — психоз, эйфория, расстройство сна и памяти, периферический неврит. Риск периферической нейропатии выше при сопутствующем сахарном диабете, алкоголизме, хронической почечной недостаточности, истощении и ВИЧ-инфекции. Для профилактики развития нейротоксичности назначают **пиридоксин** (витамин В₆) в дозе 6–50 мг/сутки, для лечения — в дозе 50–200 мг/сутки.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потенциально смертельный лекарственный гепатит. Преходящее повышение активности в крови печеночных ферментов отмечено у 10–20 % пациентов, но у большинства из них оно не требует отмены лечения. При прогрессирующем повреждении печени препарат немедленно отменяют. Риск гепатотоксичности выше при одновременном употреблении алкоголя, применении **рифампицина**, он также повышается с возрастом (в возрасте до 20 лет он

составляет 0 на 1000 пациентов, 20–34 года — 3 на 1000, 35–49 лет — 12 на 1000, 50–64 года — 23 на 1000 и старше 65 лет — 8 на 1000). Имеется также генетическая предрасположенность к поражению печени («медленное ацетилирование»).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, гемолитическая, сидеробластная или апластическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия.

Другие: волчаночно-подобный синдром, аллергические реакции, гинекомастия у мужчин и меноррагия у женщин.

Контроль

Функциональные печеночные пробы 2 раза в течение месяца, затем ежемесячно.

Взаимодействие с другими препаратами

Рифампицин и *парацетамол* усиливают гепатотоксичность производных гидразина никотиновой кислоты.

Алкоголь повышает риск гепатотоксичности.

Изониазид и *стрептомицин* взаимно замедляют выведение с мочой. Изониазид усиливает нейротоксичность *циклосерина*.

При одновременном применении возможно повышение концентрации в крови *карбамазепина* и *фенитоина*.

■ Изониазид (тубазид, INH)

Изоид (Isozid)

| | |
|--------------|-------------------------|
| <i>Fatol</i> | 200 — таблетки 200 мг |
| | Комп — таблетки: |
| | Изониазид, 300 мг |
| | Пиридоксин, 60 мг |

Изониазид (Isoniazid)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 100, 150, 200 и 300 мг |
| | 10 % р-р для инъекций: ампулы 5 и 10 мл |

Изопак (Isopask)

| | |
|--------------------|-------------------------------------|
| <i>Фармасинтез</i> | Таблетки кишечнорастворимые, 300 мг |
|--------------------|-------------------------------------|

Синтетический аналог пиридоксина, противотуберкулезное средство 1-го ряда. Обладает узким спектром действия, активен только в отношении *M. tuberculosis*, может действовать также на *M. kansasii*.

Описана возможность применения изониазида для лечения выраженного тремора рук при рассеянном склерозе (300–400 мг/сутки).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам по 300 мг 1 раз в день или по 15 мг/кг 2–3 раза в неделю, детям — по 10–20 мг/кг 1 раз в день или по 20–40 мг/кг 2–3 раза в неделю.

Для профилактики туберкулеза (в т. ч. при ВИЧ-инфекции) назначают взрослым по 300 мг/сутки, детям — 10 мг/кг/сутки (не более 300 мг).

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно взрослым и подросткам по 5 мг/кг 1 раз в день или по 15 мг/кг 2–3 раза в неделю, детям — по 10–20 мг/кг 1 раз в день или по 20–40 мг/кг 2–3 раза в неделю.

Интракавернозно ▶

Вводят 10–15 мг/кг/сутки, при ингаляциях — 5–10 мг/кг/сутки на 1–2 введения.

■ Феназид

Феназид (Fenazide)

Фарм-Синтез Таблетки 250 мг

Хелатный комплекс изониазида и двухвалентного железа. В отличие от изониазида, метаболизм препарата идет не за счет ацетилирования с образованием токсичных продуктов, а за счет окисления. Менее нейротоксичен и гепатотоксичен, чем изониазид, в связи с чем замещает изониазид в схемах лечения туберкулеза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 250 мг утром в первый день, затем по 250 мг 2 раза в сутки (7–8 мг/кг/сутки).

Для профилактики туберкулеза назначают 250 мг/сутки.

Рифамицины (ансамиды)

Рифамицины (ансамиды) — группа антибиотиков, вырабатываемых грибом *Streptomyces mediterranei*. Подавляют активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы и оказывают бактерицидное действие в отношении широкого спектра микроорганизмов. Из-за быстрого развития устойчивости не рекомендуют проводить монотерапию рифамицинами.

Рифампицин относят к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда. Кроме того, его применяют для лечения стафилококковых (в т. ч. MRSA) и пневмококковых инфекций, легионеллеза, бруцеллеза, лепры (проказы; см. стр. 697), а также для эрадикации *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis* у бациллоносителей.

Рифабутин применяют при полирезистентном туберкулезе, а также при атипичном туберкулезе, вызываемом *Mycobacterium avium*, в т. ч. при ВИЧ-инфекции. Если при ВИЧ-инфекции необходимо проводить профилактику туберкулеза и МАК-инфекции, назначают одновременно изониазид + рифабутин.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия между рифамицинами), нарушение функ-

ции печени, желтуха, вирусный гепатит в течение последнего 1 года.

Применение **рифампицина** в последние недели беременности повышает риск развития кровотечения у новорожденных. Безопасность применения **рифабутина** во время беременности не установлена (избегают назначения).

Грудное вскармливание рекомендуют прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, *гепатотоксичность* — повышение активности в крови печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, обострение порфирии, лекарственный гепатит. К концу 2-месячного курса лечения повышение активности трансаминаз отмечают у большинства больных туберкулезом, но это не требует отмены препарата.

Со стороны системы крови (редко): тромбоцитопения, пурпура, эозинофилия, лейкопения, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: головная боль, утомляемость, атаксия, нарушение зрения.

Со стороны выделительной системы: канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Другие: гриппоподобный синдром, аллергические реакции, псевдомембранозный колит, нарушение менструального цикла, красно-коричневое окрашивание мочи, кала, слюны, глазной жидкости, других биологических жидкостей.

Взаимодействие с другими препаратами

Рифампицин является сильным индуктором микросомальных ферментов печени и ускоряет метаболизм многих препаратов, снижая их концентрацию в крови (см. таблицу 88–2 на стр. 674).

Пиразинамид снижает концентрацию **рифампицина** в крови.

Галотан повышает гепатотоксичность **рифампицина**.

Рифабутин снижает концентрацию в крови *зидовудина* (но не *диданозина*).

Таблица 88–2. Лекарственные средства, чей метаболизм усиливает рифампицин (возможно снижение клинического эффекта)

| | |
|--|---|
| Антиретровирусные средства (средства для лечения ВИЧ): ампренавир; индинавир (индинавир, в свою очередь, может повысить концентрацию в крови рифампицина); ифавиренц; лопинавир ¹ ; невирапин ¹ ; нелфинавир ¹ (при назначении рифабутина его дозу снижают на $1/2$); саквинавир ¹ | Дизопирамид (итоговый эффект взаимодействия непредсказуем, т. к. параллельно повышается концентрация в крови активного метаболита дизопирамида) |
| Бензодиазепины, метаболизирующиеся путем окисления (возможно назначение препаратов, метаболизирующихся путем глюкуронизации; см. стр. 55) | Доксициклин |
| β -Блокаторы (описано для пропранолола, метопролола и бисопролола). Для восстановления метаболизма может потребоваться период до 3–4 недель | Дапсон (избирают другой препарат для профилактики пневмоцистной пневмонии) |
| Верапамил ¹ внутрь (эффект первого прохождения через печень возрастает более чем до 90 %; рекомендуют назначать другой препарат) | Мексилетин |
| Галоперидол | Непрямые антикоагулянты (после отмены рифампицина возможно повышение концентрации непрямых антикоагулянтов; описано развитие гематурии) |
| Глюкокортикоиды (эффект сохраняется еще в течение 2–3 недель после отмены рифампицина; при назначении рифампицина в дозе 300 мг/сутки необходимо удвоить дозу глюкокортикоидов) | Нифедипин (после приема внутрь в большей степени, чем после внутривенного введения) |
| Гризеофульвин | Прогестины и оральные контрацептивы (требуется избрать другой метод предохранения) |
| Дигоксин и дигитоксин | Производные сульфонилмочевины (описано для препаратов I поколения и глибенкламида) |
| | Пропафенон |
| | Противогрибковые средства группы азолов ¹ |
| | Теofilлин |
| | Токаирид |
| | Трициклические антидепрессанты (описано для нортриптилина) |
| | Фенитоин |
| | Хинин и хинидин |
| | Хлорамфеникол (левомицетин) |
| | Циклоспорин (эффект снижается через 2 дня после назначения рифампицина и сохраняется еще в течение 1–3 недель после его отмены) |
| | Эналаприл |

¹Избегают одновременного применения с рифампицином.

Флуконазол и кларитромицин повышают концентрацию в крови рифабутина (дозу снижают).

■ Рифампицин

Глюрифор (Glurifor)

Белмедпрепараты Пакет:
Рифампицин, 100 мг
Аскорбиновая кислота, 10 мг

Макокс (Mасох)

Macleods Капсулы 150, 300, 450 и 600 мг

Р-цин (R-cin)

Lupin Капсулы 150, 300 и 450 мг

Римпин (Rimpin)

Lyka Капсулы 150, 300 и 450 мг

Рифампицин (Rifampicin)

Многие
производители Капсулы 150 и 300 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 150 мг

Рифацин (Rifacin)

Lifesource Капсулы 300 мг

Тибицин (Tibicin)

Themis Таблетки 150, 300, 450 и 600 мг

Эремфат (Eremfat)

Fatol Капсулы 150 и 600 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 600 мг

Противотуберкулезный препарат 1-го ряда. Обладает широким спектром действия, активен в отношении *M. tuberculosis*, *M. leprae*, атипичных микобактерий. Назначают также для лечения стафилококковых (в т. ч. MRSA) и пневмококковых инфекций, легионеллеза, бруцеллеза, лепры (проказы; см. стр. 680), а также для эрадикации *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis* у бациллоносителей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения туберкулеза назначают взрослым и детям по 10 мг/кг 1 раз в день или по 15 мг/кг 2–3 раза в неделю. Максимальная суточная доза для взрослых — 1,2 г, для детей — 600 мг. При нарушении функции почек дозу снижают вдвое.

При резкой отмене препарата лечение возобновляют с небольших доз и постепенно дозу увеличивают.

Для профилактики туберкулеза при ВИЧ-инфекции (при положительном туберкулиновом тесте) назначают 450–600 мг/сутки в течение 2–3 месяцев.

При проказе (лепре) доза составляет по 600 мг (при весе тела менее 35 кг — 450 мг) 1 раз в день в течение длительного времени (не менее 2 лет). Эксперты ВОЗ заменяют указанный режим на 600 мг 1 раз в месяц.

При легионеллезе (в комбинации с макролидами) назначают по 300–600 мг 2 раза в день.

Для эрадикации *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis* назначают взрослым 600 мг 1 раз в день в течение 4 суток, детям — 10–20 мг/кг/сутки (не более 600 мг). Можно использовать другие режимы (по 600 мг 2 раза в день в течение 2 суток).

Парентерально ▶

Для лечения туберкулеза вводят внутривенно медленно в разведении 5 % раствором глюкозы взрослым по 600 мг 1 раз в день или по 10 мг/кг 2–3 раза в неделю, детям — по 10–20 мг/кг 1 раз в день или 2–3 раза в неделю.

При нетуберкулезных инфекциях назначают по 300–600 мг/сутки на 2–3 введения в течение 7–10 суток.

Местно ▶

Вводят интракавернозно или интритлеврозно по 125–250 мг.

■ Рифабутин

Вербутин (Verbutin)

Swiss Капсулы 150 мг

Микобутин (Mycobutin)

Pfizer Капсулы 150 мг

Противотуберкулезный препарат 2-го ряда, применяют при полирезистентном туберкулезе, а также для лечения и профилактики МАК-инфекции (вызывается *Mycobacterium avium*), в т. ч. при ВИЧ-инфекции. Микобактерии, устойчивые к рифампицину, по всей вероятности, будут устойчивы к рифабутину.

Для профилактики развития резистентности при МАК-инфекции комбинируют рифабутин с кларитромицином, для профилактики кандидоза — с противогрибковыми средствами.

Рифабутин не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 14 лет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 14 лет по 300 мг 1 раз в день. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу снижают вдвое.

При полирезистентном туберкулезе дозу можно увеличить до 450 мг (максимально — до 600 мг), при плохой переносимости препарата — уменьшить до 150 мг/сутки.

Для профилактики МАК-инфекции назначают 300 мг/сутки в виде монотерапии.

Аминогликозиды

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие в отношении многих микроорганизмов, в т. ч. *Mycobacterium tuberculosis*. Для лечения туберкулеза применяют стрептомицин и канамицин; в качестве препарата резерва при атипичной микобактериальной инфекции используют также амикацин (см. стр. 662).

Противопоказания, побочные действия и взаимодействие с другими препаратами см. стр. 644.

■ Стрептомицин

Стрептомицин (Streptomycin)

Многие Порошок лиоф. для инъекций:
производители флакон 1 г

Противотуберкулезное средство 1-го ряда. Обладает большей ототоксичностью в сравнении с другими аминогликозидами, но относительно менее нефротоксичен. У детей при превышении рекомендуемых доз может вызвать угнетение ЦНС вплоть до комы.

Является препаратом выбора также при бруцеллезе, туляремии и чуме. Возможно применение при энтерококковом эндокардите в составе комбинированной терапии при гентамицин-устойчивых штаммах.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При туберкулезе назначают внутримышечно взрослым по 0,5–1 г 1 раз в день, детям — 15–20 мг/кг/сутки. При нарушении функции почек после введения нагрузочной дозы поддерживающую дозу снижают или увеличивают интервалы между введениями.

При бруцеллезе назначают по 1 г 1 раз в день (детям — 15 мг/кг/сутки) в течение 2 недель (обычно с добавлением **доксциклина** по 100 мг 2 раза в день внутрь в течение 6 недель), при туляремии — в течение 7–14 суток в виде монотерапии.

При чуме назначают взрослым по 1 г через каждые 12 ч в течение 7–10 суток, детям — 15 мг/кг (максимально 1 г) внутримышечно через каждые 12 ч в течение 7–10 суток.

■ Канамицин

Канамицина сульфат (Kanamycini sulfas)

Многие Порошок лиоф. для инъекций:
производители флакон 0,5 и 1 г

Противотуберкулезное средство 2-го ряда (обычно в случае устойчивости микобактерий к стрептомицину). Обладает относительно большей ототоксичностью и нефротоксичностью в сравнении с другими аминогликозидами.

Ранее канамицин широко применяли для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, органов брюшной полости (в т. ч. перитонита), сепсиса, септического эндокардита, менингита. В настоящее время канамицин по этим показаниям используют редко из-за наличия более эффективных и безопасных средств. Возможно назначение канамицина внутрь для деконтаминации толстого кишечника перед операцией.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При туберкулезе назначают внутримышечно взрослым по 1 г 1 раз в день, детям — 15 мг/кг/сутки

в течение 6 дней с суточным перерывом. При нарушении функции почек после введения нагрузочной дозы поддерживающую дозу снижают или увеличивают интервалы между введениями.

При нетуберкулезных инфекциях вводят внутримышечно или внутривенно взрослым по 0,5 г через каждые 8–12 ч, максимальная суточная доза — 2 г. Доза для детей составляет 15 мг/кг/сутки на 2–3 введения (вводят только внутримышечно).

Местно ▶

Для промывания полостей (плевральных, брюшной) используют 0,25 % раствор в объеме 10–50 мл.

При проведении перитонеального диализа добавляют 1–2 г канамицина на каждые 500 мл раствора.

Внутрь ▶

Для деконтаминации толстого кишечника перед операцией назначают по 0,5 г 4 раза в день в течение 1–2 суток.

Фторхинолоны

Фторхинолоны оказывают бактерицидное действие в отношении многих микроорганизмов, в т. ч. *Mycobacterium tuberculosis*. Для лечения туберкулеза применяют **лемефлоксацин**; в качестве препаратов резерва назначают **ципрофлоксацин** и **офлоксацин** (см. стр. 651–652). Описана возможность применения **левофлоксацина** и **спарфлоксацина** (см. стр. 653) в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Фторхинолоны активны также в отношении некоторых атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, в меньшей степени — *M. avium*).

Противопоказания, побочные действия и взаимодействие фторхинолонов с другими препаратами см. стр. 650–651.

■ Лемефлоксацин

Ксенаквин (Ksenakvin)

Promed Таблетки 400 мг

Лемефлокс (Lomeflox)

Balsam Таблетки 400 мг

Лемефлоксацин (Lomefloxacin)

Многие Таблетки 400 мг
производители

Ломфлокс (Lomflox)

Ipsa Таблетки 400 мг

Лофлокс (Loflox)

Синтез Таблетки 400 мг

Максаквин (Maxaquin)

Searle Таблетки 400 мг

Назначают в составе комбинированной терапии (с **изониазидом**, **пиразинамидом** и **этамбутолом**) при наличии остро прогрессирующего туберкулеза, множественной лекарственной устойчивости, а также при сопутствующей патологии органов дыхания.

Возможно применение также для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, раневой инфекции, брюшного тифа, гонореи, для химиопрофилактики в урологии (при трансуретральной резекции предстательной железы, аденомэктомии, трансректальной биопсии простаты).

Не следует комбинировать ломефлоксацин с *изониазидом* у больных эпилепсией.

Не назначают ломефлоксацин одновременно с *рифампицином* из-за антимикробного антагонизма.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 400 мг 1 раз в день вне зависимости от приема пищи обычно в течение 28 суток. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30–40 мл/мин) после нагрузочной дозы 400 мг назначают по 200 мг/сутки.

Для химиопрофилактики в урологии принимают 400 мг за 2–8 ч до операции.

Другие противотуберкулезные препараты

■ Пиразинамид

Линамид (Lynamide)

Lyka Таблетки 500 мг

Макрозид (Macrozide)

Macleods Таблетки 500 мг

Пизина (Pyzina)

Lupin Таблетки 500 мг

Пиразинамид (Pyrazinamide)

Многие Таблетки 500 и 750 мг

производители

Пирафат (Pyrafat)

Fatol Таблетки 500 мг

Основное противотуберкулезное средство, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие (в зависимости от концентрации). Механизм действия неизвестен.

Обычно комбинируют с *изониазидом* и *рифампицином*, усиливает также противотуберкулезное действие *фторхинолонов*. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому является препаратом выбора при туберкулезном менингите.

Неактивен в отношении *M. bovis*.

Показания

Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени.

Осторожно назначают при подагре (провоцирует

гиперурикемию и снижает эффективность противоподагрических препаратов) и сахарном диабете.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена; назначают беременным в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, редко — повышение активности печеночных трансаминаз, нарушение функции печени.

Другие: обострение подагры, сидеробластная анемия, тромбоцитопения, аллергические реакции, лихорадка, дизурические расстройства, редко — фотосенсибилизация.

Контроль

Печеночные функциональные пробы и концентрация в крови мочевой кислоты ежемесячно.

Взаимодействие с другими препаратами

Уменьшает концентрацию в крови *циклосерина*.

Снижает эффективность *противоподагрических средств*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям по 15–30 мг/кг 1 раз в день или по 50–70 мг/кг 2–3 раза в неделю. При нарушении функции почек снижать дозу нет необходимости.

■ Этамбутол

Амбутол (Upbutol)

Unique Таблетки 200, 400, 600, 800 мг и 1 г

Екокс (Есох)

Macleods Таблетки 400 и 800 мг

ЕМБ-Фатол 400 (EMB-Fatol 400)

Fatol Таблетки 400 мг

Комбутол (Combutol)

Lupin Таблетки 100, 200, 400, 600, 800 мг и 1 г

Ли-бутол (Ly-butol)

Lyka Таблетки 200, 400 и 800 мг

Этамбутол (Ethambutol)

Многие производители Таблетки 100, 200, 400, 600, 800 мг
Капсулы 250 мг

Основное противотуберкулезное средство, оказывает бактериостатическое действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *M. kansasii*, в т. ч. устойчивых к изониазиду, стрептомицину и канамицину, ПАСК и этионамиду.

Не комбинируют с *этионамидом* из-за фармакологического антагонизма.

Избегают назначения детям младше 13 лет.

Показания

- Легочной и внелегочной туберкулез (в составе комбинированной терапии, обычно в сочетании с **изониазидом, рифампицином и пиразинамидом**).
- МАК-инфекция (вызванная *Mycobacterium avium*).

Противопоказания

Гиперчувствительность, острый приступ подагры, нарушение функции почек, поражения глаз: неврит глазного нерва, диабетическая ретинопатия, катаракта, воспалительные заболевания глаз.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Не применяют в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, депрессия, дезориентация, галлюцинации, периферический неврит.

Со стороны органов зрения: ретробульбарный неврит, нарушение цветового зрения, уменьшение центрального и периферического полей зрения, возникновение скотом. При своевременной отмене этамбутола эти явления обратимы.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита.

Другие: лейкопения, обострение подагры, аллергические реакции (включая токсический эпидермальный некролиз).

Контроль

Общий анализ крови, наблюдение окулиста, функция печени и почек.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 13 лет по 15–25 мг/кг 1 раз в день или по 25–30 мг/кг 3 раза в неделю или по 50 мг/кг 2 раза в неделю. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между приемами (до 36–48 ч).

■ Протионамид**Петеха (Peteha)**

Fatol Таблетки 250 мг

Проницид (Pronicid)

Themis Таблетки 250 мг

Протионамид (Protionamid)

Многие производители Таблетки 250 мг

Протомид (Protomid)

Macleods Таблетки 250 мг

Производное тиокарбамида, противотуберкулезное средство 2-го ряда. Оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие в зависимости от концентрации и чувствительности микроорганизмов.

Обладает перекрестной устойчивостью с этионамидом.

Показания

Лекарственно-устойчивый туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени (в т. ч. острый гепатит и цирроз), острый гастрит и язвенная болезнь, эрозивно-язвенный колит.

Осторожно используют у пациентов с сахарным диабетом.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Не назначают детям младше 14 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, металлический вкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: нарушение сна, состояние возбуждения, депрессия, тревога, редко — головокружение, сонливость, головная боль, астения, периферический неврит, неврит зрительного нерва.

Другие: постуральная гипотензия, тахикардия.

Контроль

Печеночные функциональные пробы ежемесячно.

Взаимодействие с другими препаратами

Изониазид повышает концентрацию в крови протинамида. Комбинация с *изониазидом, рифампицином и пиразинамидом* повышает риск гепатотоксичности, с *циклосерин* — нейротоксичности.

Не следует во время лечения принимать *алкоголь*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза составляет по 250 мг 3 раза в день (максимально — 1 г/сутки), поддерживающая — по 250 мг 2 раза в день. Детям назначают 10–20 мг/кг/сутки.

■ Этионамид**Региницид (Reginacid)**

Themis Таблетки 250 мг

Этид (Ethide)

Lupin Таблетки 250 мг

Этомид (Ethomid)

Macleods Таблетки 250 мг

Противотуберкулезное средство 2-го ряда.

Обладает перекрестной устойчивостью с протионамидом.

Показания

Лекарственно-устойчивый туберкулез (в составе комбинированной терапии), МАК-инфекция (вызывается *Mycobacterium avium*), лепра.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени.

Осторожно назначают при сопутствующем сахарном диабете и эпилепсии.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Не назначают детям младше 14 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, металлический вкус во рту, стоматит, боли в эпигастрии, диарея, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: периферический неврит, неврит зрительного нерва, *редко* — головная боль, слабость, депрессия, психоз. Для снижения риска нейротоксичности назначают **пиридоксин**.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, гипотиреоз, гинекомастия, дисменорея, импотенция.

Другие: постуральная гипотензия, тахикардия, нарушение кровотока.

Контроль

Печеночные функциональные пробы каждые 2–4 недели (при одновременном использовании пиразинамида — чаще).

Взаимодействие с другими препаратами

Этионамид повышает эффективность сахароснижающих препаратов для приема внутрь.

Комбинация с изониазидом, рифампицином и пиразинамидом повышает риск гепатотоксичности, с циклосерином — нейротоксичности.

Не следует во время лечения принимать алкоголь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза для взрослых — 250 мг/сутки, через 5 дней дозу повышают до 500 мг/сутки, еще через 5 дней — до 750–1000 мг/сутки на несколько приемов. Максимальная суточная доза — 1 г.

■ Циклосерин**Коксерин (Coxerin)**

Macleods

Капсулы 250 мг

Плюс — + Пиридоксин

Циклосерин (Cycloserine)

Многие

Капсулы 250 мг

производители

Противотуберкулезный антибиотик — конкурентный антагонист D-аланина, ингибирует синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке. Активен в отношении *M. tuberculosis* и некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. В зависимости от концентрации оказывает бактериостатический или бактерицидный эффект.

Концентрация в крови не должна превышать 30 мкг/мл.

Показания

Легочной и внелегочной туберкулез (в составе комбинированной терапии), МАК-инфекция (вызывается *Mycobacterium avium*).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), эпилепсия, алкоголизм, депрессия, психоз, органические поражения ЦНС, судороги в анамнезе.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Со стороны нервной системы (у 30 % пациентов): головная боль, головокружение, сонливость, чувство тревоги, спутанность сознания, депрессия, затрудненная речь, кошмарные сновидения, мышечные подергивания, тремор, двигательное беспокойство, периферическая нейропатия, судороги (особенно при сопутствующем алкоголизме). Для снижения риска развития нейротоксичности назначают **пиридоксин** в дозе 200–300 мг/сутки.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея или запор, повышение активности трансаминаз в крови (особенно при исходном заболевании печени).

Реакция бактериолиза: гипертермия, повышение СОЭ, лейкоцитоз, увеличение отхождения мокроты.

Другие: развитие застойной сердечной недостаточности, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Во время приема циклосерина нельзя принимать **алкоголь** (повышает риск развития судорог).

Изониазид и *этионамид* повышают нейротоксичность циклосерина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 0,5–1 г/сутки на несколько приемов, детям — 10–20 мг/кг/сутки (максимально — 1 г) на несколько приемов.

■ Капреомицин**Капастат (Capastat)**

Lilly

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Капоцин (Karcosin)

Macleods

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Капреостат (Capreostat)

Simpex

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 500, 750 мг и 1 г

Лайкоцин (Lykocin)

Lyka

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 1 г

Полипептидный противотуберкулезный антибиотик, оказывает бактерицидное действие в отношении *M. tuberculosis*. Применяют в качестве препарата 2-го ряда.

Имеется перекрестная устойчивость между капреомицином и канамицином.

Показания

Лекарственно-устойчивый туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, нарушение слуха и вестибулярные расстройства.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена. В опытах на животных оказывает тератогенное действие.

Побочные действия

Оказывает ототоксичное и нефротоксичное действие, в высоких дозах может вызвать нервно-мышечную блокаду.

Со стороны системы крови: лейкоцитоз или лейкопения, эозинофилия, *редко* — тромбоцитопения.

Другие: нарушение функции печени, аллергические реакции, повышение температуры тела, боль в месте инъекции, *редко* — чрезмерная кровоточивость и «холодные» абсцессы.

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют комбинировать капреомицин с другими ото- и нефротоксичными препаратами.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно взрослым по 1 г 1 раз в день в течение 60–120 суток, затем по 1 г 2–3 раза в неделю. При нарушении функции почек дозу снижают и увеличивают интервал между введениями.

При необходимости назначают детям в дозе 15 мг/кг/сутки (не более 1 г/сутки).

■ Аминосалициловая кислота (пара-аминосалициловая кислота, ПАСК)

МАК-ПАС (MAC-PAS)

Macleods Гранулы в оболочке 600 мг

Натрия Пара-Аминосалицилат (Para-Aminosalicylate Sodium)

Многие производители Таблетки 500 мг
Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: пакет 100 мг и 4 г

Пазер (Paser)

Jacobus Гранулы для приема внутрь в виде суспензии: пакет 4 г

ПАСК (PASK)

Многие производители Таблетки кишечнорастворимые 500 и 1000 мг

ПАС-Фатол Н (PAS-Fatol N)

Fatol Порошок лиоф. для инъекций: флакон 11,82 г

Противотуберкулезный препарат, оказывает более слабое действие, чем остальные препараты. Назначают при невозможности применения более эффективных препаратов. Активен только в отношении *M. tuberculosis*. Подавляет развитие устойчивости микобактерий к **изониазиду** и **стрептомицину**.

Показания

Лекарственно-устойчивый туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, язвенной болезни, застойной сердечной недостаточности.

Безопасность применения во время беременности не установлена, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ (чаще всего): тошнота, рвота, диарея, боли в животе, *редко* — гепатоспленомегалия, желтуха.

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия, агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: энцефалит, *редко* — психотическое расстройство.

Другие: кожные реакции, лихорадка, артралгия, почечная недостаточность, *при длительном лечении* — гипотиреоз.

Взаимодействие с другими препаратами

Повышает концентрацию *изониазида* в крови.

Нарушает усвоение *витамина В₁₂*. Нарушает всасывание также *рифампицина*, *эритромицина*, *линкомицина* и *дигоксина*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 10–12 г/сутки на 2–3 приема, детям — 150–300 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

Внутривенно ▶

Вводят в виде 3 % раствора медленно капельно в дозе не более 250 мг. Постепенно дозу повышают до 500 мг и назначают ее 5–6 раз в неделю.

Глава 89

Средства для лечения лепры

Лепра (проказа; вызывается *Mycobacterium leprae*, или бациллой Хансена) — хроническое гранулематозное заболевание кожи и периферических нервов. Препараты выбора при лепре — **дапсон**, **рифампицин** (см. стр. 691) и **клофазимин** (можно заменить его **этионамидом**, см. стр. 694). К препаратам резерва относят **офлоксацин** (см. стр. 667) и **кларитромицин** (стр. 671). Могут быть эффективны другие фторхинолоны (**спарфлоксацин**). Из-за быстрого развития устойчивости проводят комбинированное лечение (дапсон + рифампицин или дапсон + рифампицин + клофазимин). Минимальная длительность лечения — 2 года. Поддерживающее лечение дапсоном может продолжаться 10 лет.

■ Дапсон (DDS)

Дапсон (Dapsone)

Многие производители
Таблетки 50 и 100 мг

Близок по строению к сульфаниламидам, ингибирует синтез фолиевой кислоты и оказывает бактериостатическое действие в отношении *M. leprae*, а также *Pneumocystis carinii* и некоторых малярийных плазмодиев.

Показания

- Лепра: профилактика и лечение, в составе комбинированной терапии.
- Пневмоцистная пневмония: профилактика и лечение.
- Профилактика малярии (в комбинации с **пириметамином**; см. стр. 761).

Применяют также для лечения герпетиформного дерматита.

Противопоказания

Гиперчувствительность, порфирия, выраженная анемия.

Осторожно назначают пациентам с дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы и сердечно-легочной патологией.

Во время беременности взвешивают ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, агранулоцитоз (возможно, смертельный).

Другие (редко): тошнота, рвота, головная боль, холестатический гепатит, периферическая нейропатия, фотосенсибилизация, тахикардия.

Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Взаимодействие с другими препаратами

Антагонисты фолиевой кислоты (**пириметамин**) повышают риск гематологической токсичности дапсона.

Рифампицин снижает концентрацию дапсона в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 50–100 мг/сутки, детям — 1–2 мг/кг/сутки (не более 100 мг). Максимальная суточная доза — 300 мг (при лечении герпетиформного дерматита).

■ Клофазимин

Лампрен (Lamprene)

Novartis Капсулы 50 и 100 мг

Подавляет рост микобактерий лепры путем связывания с бактериальной ДНК, оказывает также противовоспалительное действие при лепрозной узловой эритеме.

Показания

Лепра, МАК-инфекция (вызываемая *Mycobacterium avium*).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Безопасность применения во время беременности и у детей не установлена (назначают по строгим показаниям), грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, слабость, обратимое изменение цвета волос, покраснение цвета кала, мочи и других жидкостей организма. Встречаются также сыпь, зуд, фотосенсибилизация, эозинофильная энтеропатия, анорексия, кишечная непроходимость, инфаркт селезенки, потеря веса, гликемия, лимфаденопатия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 50–100 мг/сутки (в составе комбинированной терапии в течение 2–3 лет, затем в виде монотерапии).

При лепрозной узловой эритеме доза составляет до 300 мг/сутки в течение до 3 месяцев, затем дозу снижают до 100 мг/сутки.

При МАК-инфекции доза составляет 100 мг/сутки (в комбинации с другими препаратами).

Глава 90

Противогрибковые средства

Грибковые инфекции вызывают, как правило, поверхностное поражение кожи и слизистых, однако при иммунодефиците (при ВИЧ-инфекции, проведении противоопухолевой терапии) возможно развитие системной грибковой инфекции. Рост грибковых инфекций связывают также с применением антибактериальных средств широкого спектра действия.

В зависимости от химического строения и способа применения противогрибковые средства разделяют на несколько групп (см. таблицу 90–1). Вагинальные противогрибковые средства см. стр. 529. Рекомендации по назначению противогрибковых средств см. таблицу 90–2.

Таблица 90–1. Классификация противогрибковых средств

| Группа | Препараты для лечения местных микозов | Препараты для лечения системных микозов |
|------------------------|---|---|
| Полиеновые антибиотики | Нистатин ¹ Натамицин ¹ Леворин Амфотерицин В | |
| Азолы ✓ имидазолы | Кетоконазол ² Бифоназол Изоконазол Клотримазол Миконазол Оксиконазол Сертаконазол Сульконазол Эконазол | |
| ✓ триазолы | | Итраконазол Флуконазол Вориконазол Позаконазол |
| Аллиламины | Тербинафин Нафтифин | |
| Эхинокандины | | Каспофунгин Анидулафунгин |
| Другие | Циклопирокс Хлорнитрофенол Аморолфин | Флуцитозин Гризеофульвин |

¹Нистатин и натамицин применяют внутрь для лечения грибковых инфекций ЖКТ (нистатин — также ротовой полости), но при этом они практически не всасываются в системный кровоток.

²В настоящее время кетоконазол применяют чаще местно.

Полиеновые антибиотики

Полиены взаимодействуют с эргостеролом грибковой клетки и вызывают ее повреждение. В зависимости от концентрации оказывают фунгицидное или фунгистатическое действие.

Полиены почти не всасываются после приема внутрь и местного применения. Активны в отношении грибов *Candida* и *Aspergillus*. Устойчивость чувствительных грибов развивается крайне медленно. **Нистатин** и **леворин** при приеме внутрь оказывает эффект в ротовой полости и просвете кишечника, **натамицин** — только в просвете кишечника (для лечения кандидоза ротовой полости применяют наружную суспензию). Они неэффективны для профилактики грибковых инфекций, особенно при иммунодефиците.

Для лечения распространенных грибковых инфекций применяют **амфотерицин В** парентерально. Он обладает самым широким спектром противогрибковой активности по сравнению с другими препаратами. Из-за токсичности его назначают только при инфекциях, представляющих угрозу для жизни. Инкапсулированный в липосомы (липидные везикулы) препарат амфотерицина В (*Амбизом*) считают менее токсичным.

В настоящее время имеется препарат амфотерицина В для местного применения.

Полиеновые антибиотики для лечения местных микозов

Показания

Внутрь ▶

Кандидоз слизистых ротовой полости и ЖКТ.

Таблетки **натамицина** растворяются в кишечнике, где и оказывают свое действие. Для лечения кандидоза ротовой полости применяют суспензию внутрь.

Местно ▶

Кандидоз половых органов (см. *Вагинальные средства*, стр. 530) и кожи.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Нистатин и **леворин** осторожно назначают при нарушении функции печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатите.

Применение во время беременности и в период лактации

Из-за отсутствия системной токсичности о каких-либо неблагоприятных эффектах в связи с применением нистатина, натамицина и леворина во время беременности не сообщалось.

Амфотерицин В применяют во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; рекомендуют прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

При приеме внутрь — тошнота, рвота, диарея, боли в животе, аллергические реакции.

При местном применении — жжение, покалывание, контактный дерматит.

Таблица 90–2. **Рекомендации по назначению противогрибковых средств** (по *M. D. Richardson, E. M. Johnson, 2000, В. П. Адаскевич, 2006, с дополнениями BNF, 2008*)

| Дерматофитозы |
|--|
| <p>Дерматофитоз волосистой части головы (<i>Tinea capitis</i>) Гризеофульвин по 10 мг/кг/сутки в течение до 3 месяцев <i>или</i> итраконазол взрослым по 100 мг/сутки в течение 4–6 недель, детям пульс-терапия 5 мг/кг/сутки 1 неделю в месяц в течение 3–4 месяцев <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение 4–6 недель или дольше (при наличии <i>Microsporum canis</i>). Местное лечение азолами позволяет уменьшить площадь поражения</p> |
| <p>Дерматофитоз гладкой кожи (<i>Tinea corporis</i>) Может пройти самостоятельно без лечения. Эффективно местное лечение азолами (клотримазолом, эконазолом, миконазолом, сульконазолом), нафтифином или тербинафином 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 2–4 недель. В распространенных или упорных случаях назначают внутрь итраконазол 200 мг/сутки в течение 1 недели <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение 2–4 недель <i>или</i> гризеофульвин 10 мг/кг/сутки в течение 4 недель</p> |
| <p>Дерматофитоз паховых складок (<i>Tinea cruris</i>) Может пройти самостоятельно без лечения. Эффективно местное лечение азолами (клотримазолом, эконазолом, миконазолом, сульконазолом), нафтифином или тербинафином 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 2–4 недель. В распространенных или упорных случаях назначают внутрь итраконазол 200 мг/сутки в течение 1 недели <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение 2–4 недель <i>или</i> гризеофульвин 10 мг/кг/сутки в течение 4 недель. Необходимо соблюдение местной гигиены. Заболевание рецидивирует у 20–25 % пациентов</p> |
| <p>Дерматофитоз стоп (<i>Tinea pedis</i>) Может пройти самостоятельно без лечения. Эффективно местное лечение азолами (клотримазолом, эконазолом, миконазолом, сульконазолом), нафтифином или тербинафином 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 2–4 недель. При необходимости назначают внутрь итраконазол 200–400 мг/сутки в течение 1 недели <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение 2–6 недель</p> |
| <p>Дерматофитоз кистей (<i>Tinea manuum</i>) Часто эффективно местное лечение имидазолами или аллиламинами. При необходимости назначают внутрь итраконазол 200–400 мг/сутки в течение 1 недели <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение 2–6 недель</p> |
| <p>Дерматофитоз ногтей (<i>Tinea unguium</i>) <i>Местно:</i> аморолфин с недельным интервалом или тиоконазол 2 раза в день в течение 6 месяцев (при поражении ногтевых пластинок на кистях) или 9–12 месяцев (ногтевых пластинок ног) <i>Внутри:</i> итраконазол 2–3 пульс–курса (по 400 мг/сутки 1 неделя в месяц) или длительный прием по 200 мг/сутки в течение 3 месяцев <i>или</i> тербинафин 250 мг/сутки в течение от 6 недель до 3 месяцев <i>или</i> гризеофульвин в течение 4–8 недель (менее эффективен при поражении ногтевых пластинок ног)</p> |
| Грибковые инфекции кожи и слизистых |
| <p>Кандидоз рта <i>При неосложненном кандидозе рта:</i> местно нистатин, амфотерицин В или азолы в течение 2 недель + гигиена полости рта <i>При иммунодефиците:</i> флуконазол 100–200 мг/сутки в течение 2 недель (до 400–800 мг/сутки при упорной инфекции) <i>или</i> итраконазол 200–400 мг/сутки в течение 1–2 недель <i>или</i> парентерально амфотерицин В 0,5–0,7 мг/кг/сутки в течение 1 недели</p> |
| <p>Вагинальный кандидоз <i>Местно:</i> на ночь нистатин в течение 14 суток или азолы (клотримазол, миконазол, эконазол, кетоконазол) в течение 6 суток <i>Внутри:</i> флуконазол 150 мг однократно <i>или</i> итраконазол дважды по 200 мг с интервалом 8 ч</p> |

Кандидоз кожи

Местно: азолы, нистатин или нафтифин 2 раза в сутки в течение еще 2 недель после исчезновения кожных поражений. Может быть показано дополнительное местное лечение антибактериальными средствами и глюкокортикоидами

Внутрь: итраконазол 200 мг/сутки или флуконазол 100 мг/сутки (назначают при фолликулите, поражении ногтевых пластинок, распространенной инфекции и при иммунодефиците)

Инфекции, вызываемые *Malassezia*

Отрубевидный (разноцветный) лишай (вызывается *Malassezia furfur* [ранее называли *Pityrosporum orbiculare* и *P. ovale*): местно шампунь, содержащий 2 % сульфида селена, кетоконазол или тербинафин. Может быть эффективен прием внутрь кетоконазола или итраконазола в дозе 200 мг/сутки в течение 1 недели

Фолликулит: в упорных и распространенных случаях назначают внутрь кетоконазол 200 мг/сутки в течение 1–2 недель или применяют местно имидазолы или сульфид селена

Себорейный дерматит: местно имидазолы или кремы с глюкокортикоидами. Эффективны шампунь с кетоконазолом (применяют 2 раза в неделю в течение 2–4 недель, затем продолжают использовать с 1–2-недельным перерывом для профилактики рецидивов) и комбинация азолов с гидрокортизоном

Онихомикоз

Общепринятые схемы с доказанной эффективностью отсутствуют¹. Назначают внутрь итраконазол по 200 мг 2 раза в день в виде пульс-терапии в течение одной недели с 3-недельным перерывом, 2–4 курса или тербинафин 250 мг/сутки в течение 3–4 месяцев или местно аморолфин.

Может быть эффективна химическая авульсия

Кератомикоз

Удаляют пораженную ткань, отменяют глюкокортикоиды и все противогрибковые препараты

Местно: 5 % раствор натамицина, 0,15 % раствор амфотерицина В, 1 % растворы азолов (эконазола или миконазола). Препараты применяют с часовым интервалом в течение 1-й недели, затем с таким же интервалом все время бодрствования

Внутрь: флуконазол (для дрожжевых грибов) или итраконазол (для плесневых). Длительность лечения — 6 месяцев для дрожжей и 12 месяцев для плесневых грибов

Отомикоз

Тщательно очищают грибковые наложения, затем местно применяют натамицин или нистатин 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 2–3 недель. Эффективна также местная аппликация крема с имидазолами (клотримазолом, эконазолом)

Возможно местное применение регулярно сменяемых смоченных тампонов с амфотерицином В, натамицином или азолом в течение 1 недели

Опportunистические грибковые инфекции**Аспергиллез**

Аллергический аспергиллез: заболевание легкой степени не требует специального лечения. Если лечение показано, препаратом выбора считают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки, при отсутствии рентгенологических признаков заболевания — 0,5 мг/кг/сутки в течение 2 недель или 0,5 мг/кг через каждые 48 ч в течение 3–6 месяцев

Аспергиллома: показано хирургическое удаление образования + эндобронхиальные или внутрикожные инстилляции амфотерицина В по 10–20 мг в разведении до 10–20 мл дистиллированной водой 2–3 раза в неделю в течение около 6 недель

Хронический некротизирующий аспергиллез: итраконазол 200–400 мг/сутки. После хирургического удаления некротических тканей местно применяют амфотерицин В

Синусит: аллергический — преднизолон, неинвазивный — хирургическое лечение, инвазивный — хирургическое очищение грибковых наложений + амфотерицин В 1 мг/кг/сутки или АмБизом 3–5 мг/кг/сутки или итраконазол 400–600 мг/сутки или вориконазол

Параназальная гранулема: хирургическая санация + итраконазол 200–400 мг/сутки

Острый инвазивный легочной аспергиллез: немедленно назначают амфотерицин В в дозе 1–1,5 мг/кг/сутки или

АмБизом 3–5 мг/кг/сутки (при необходимости дозу повышают) или Амфоцил (липосомный препарат амфотерицина В фирмы Cambridge) 3–4 мг/кг/сутки (до 6) или Абельцет (липосомный препарат амфотерицина В фирмы Elan) 5 мг/кг/сутки или итраконазол 400–600 мг/сутки в течение 4 дней, затем по 200 мг 2 раза в день или вориконазол

Церебральный аспергиллез: АмБизом 3–5 мг/кг/сутки (при необходимости дозу повышают)

Кожный аспергиллез: амфотерицин В 1 мг/кг/сутки, хирургическое лечение с дренированием

Профилактика: итраконазол внутрь 400 мг/сутки или амфотерицин В 0,5 мг/кг/сутки

Эмпирическое лечение: у пациентов с нейтропенической лихорадкой при отсутствии эффекта на фоне использования антибиотиков широкого спектра более 6 ч назначают амфотерицин В 1–1,5 мг/кг/сутки или АмБизом 3 мг/кг/сутки или каспофунгин

Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*

Возбудитель не содержит эргостеролов в клеточной мембране и поэтому лучше поддается лечению антибактериальными и антипротозойными, чем противогрибковыми средствами. Назначают ко-тримоксазол 120 мг/кг/сутки на несколько приемов в течение 2–3 недель или пентамидин 4 мг/кг/сутки в течение 2–3 недель.

Несмотря на лечение, отмечается очень высокая смертность

¹ Рекомендуют проводить комбинированное лечение онихомикоза местными и системными препаратами, например, назначают внутрь тербинафин или итраконазол в течение 3 мес + местно лак циклопирокс или аморолфин в течение длительного времени (6–12 месяцев).

Глубокий кандидоз

Эзофагит: внутрь кетоконазол 200–400 мг/сутки в течение 1–2 недель *или* флуконазол 100–200 мг/сутки в течение 1–2 недель *или* итраконазол 200–400 мг/сутки в течение 2 недель

Глубокий и диссеминированный кандидоз: амфотерицин В 1 мг/кг/сутки в течение 4–6 недель ± флуцитозин 100–200 мг/кг/сутки на 4 приема (в зависимости от чувствительности). Может быть эффективен флуконазол 200–400 мг/сутки (препарат выводится с мочой в неизменном виде, поэтому его применяют при кандидозе мочевыводящих путей; кроме того, он достигает высоких концентраций в стекловидном теле и эффективен при кандидозном эндофтальмите)

Липосомный препарат амфотерицина В применяют при недостаточном эффекте или развитии побочных действий при применении обычных препаратов амфотерицина В. В случае флуконазол-устойчивой инфекции при неэффективности или непереносимости препаратов амфотерицина В назначают каспофунгин или вориконазол. При хроническом диссеминированном кандидозе применяют АмБизом 3–5 мг/кг/сутки (особенно эффективен из-за накопления в печени)

Эндокардит: удаление инфицированных клапанов считают методом выбора. До операции назначают лечение комбинацией амфотерицина В и флуцитозина и продолжают его еще в течение 2–3 месяцев после операции для профилактики рецидива заболевания

Профилактика: флуконазол 100 мг/сутки *или* итраконазол 100–200 мг/сутки

Эмпирическое лечение: у пациентов с нейтропенической лихорадкой при отсутствии эффекта на фоне использования антибиотиков широкого спектра более 96 ч назначают амфотерицин В 1 мг/кг *или* АмБизом 1–3 мг/кг/сутки *или* каспофунгин

Криптококкоз

Назначают амфотерицин В 0,3–0,5 мг/кг/сутки (при необходимости дозу повышают до 0,6–1 мг/кг/сутки) + флуцитозин 100–150 мг/кг/сутки в течение 4–6 недель. Возможно назначение амфотерицина В в виде монотерапии в дозе 0,8–1 мг/кг/сутки в течение 10 недель

При ВИЧ-инфекции вслед за проведением комбинированной терапии в течение 2 недель назначают флуконазол по 400 мг/сутки в течение 2 недель. ВИЧ-инфицированные пациенты нуждаются в пожизненной поддерживающей терапии флуконазолом по 200 мг/сутки

Мукормикоз

Назначают амфотерицин В 1–1,5 мг/кг/сутки в течение 8–10 недель до достижения общей дозы 2 г *или* липосомный препарат амфотерицина В 3–5 мг/кг/сутки (при необходимости дозу повышают). Требуется удаление некротических очагов и коррекция ацидоза

Системные микозы**Бластомикоз**

Многие пациенты с бессимптомным бластомикозом излечиваются самостоятельно, однако нередко развиваются тяжелые осложнения. Все пациенты с симптомным заболеванием требуют назначения внутрь итраконазола в дозе 200 мг/сутки в течение до 6 месяцев (при отсутствии иммунодефицита). Лечение продолжают еще в течение 3 месяцев после исчезновения очагов поражения

При неудаче лечения повышают дозу итраконазола до 400 мг/сутки (при необходимости до 600–800 мг/сутки). При нарушении всасывания итраконазола назначают флуконазол

При инфекции, угрожающей жизни, с вовлечением ЦНС применяют амфотерицин В по 0,3–0,6 мг/кг/сутки до достижения общей дозы 1,5–2,5 г. Эту же схему используют при иммунодефиците или безуспешности лечения итраконазолом. После достижения клинического эффекта переходят на прием итраконазола

Кокцидиомикоз

Первичный легочной кокцидиомикоз: обычно излечивается самостоятельно, однако некоторые пациенты нуждаются в назначении противогрибковых средств. Назначают амфотерицин В 0,4–0,6 мг/кг/сутки, после стабилизации состояния — по 0,8–1 мг/кг через каждые 48 ч до достижения общей дозы 0,5–1,5 г

При малосимптомном заболевании назначают итраконазол *или* флуконазол по 400 мг/сутки в течение 2–6 месяцев *Хронический легочной кокцидиомикоз:* при наличии деструкции легких показано хирургическое лечение + назначают амфотерицин В 0,4–0,6 мг/кг/сутки в течение 4 недель (начинают за 2 недели до операции)

При хронической прогрессирующей пневмонии назначают амфотерицин В 0,4–0,6 мг/кг/сутки *или* флуконазол 200–400 мг/сутки (риск рецидива при применении флуконазола выше)

Диссеминированный кокцидиомикоз (без поражения ЦНС): амфотерицин В 1–1,5 мг/кг/сутки до достижения общей дозы 2,5–3 г. Возможно использование итраконазола *или* кетоконазола *или* флуконазола в дозе по 400 мг/сутки (при поражении кожи, мягких тканей, костей и суставов). При остеомиелите может быть необходимо хирургическое пособие

При ВИЧ-инфекции: амфотерицин В 1–1,5 мг/кг/сутки до достижения общей дозы 1 г, затем переходят на прием итраконазола *или* флуконазола в дозе 400 мг/сутки

Менингит: флуконазол 400 мг/сутки — препарат выбора (приводит к излечению у 80 % пациентов; ниже при ВИЧ-инфекции), однако он не приводит к эрадикации возбудителя из ЦНС, что требует пожизненного приема препарата для профилактики рецидива. Изучается эффективность итраконазола в дозе 400 мг/сутки

Гистоплазмоз

Острый легочной гистоплазмоз: обычно излечивается самостоятельно, однако при сохранении симптомов более 2–3 недель назначают амфотерицин В 0,5–0,7 мг/кг/сутки в течение 2–4 недель *или* внутрь итраконазол 400 мг/сутки в течение 6 месяцев

Хронический легочной гистоплазмоз: при прогрессировании заболевания или деструкции легких назначают итраконазол внутрь 400 мг/сутки в течение 6 месяцев. При наличии противопоказаний к применению итраконазола назначают амфотерицин В 0,5–0,7 мг/кг/сутки в течение 10 недель. Пациентов наблюдают еще в течение не менее 12 месяцев после прекращения лечения

Диссеминированный гистоплазмоз: при отсутствии иммунодефицита назначают внутрь итраконазол 400 мг/сутки или амфотерицин В 0,5–0,7 мг/кг/сутки в течение 10 недель (для новорожденных — 1 мг/кг в течение не менее 6 недель) При ВИЧ-инфекции или африканском гистоплазмозе: амфотерицин В 0,5–0,7 мг/кг/сутки или внутривенно итраконазол 400 мг/сутки. Рецидивы нередки, поэтому применяют поддерживающее лечение амфотерицином В в дозе 1 мг/кг с интервалом 1–2 недели. При нетяжелом заболевании после внутривенного применения итраконазола переходят на его прием внутрь. Если итраконазол противопоказан, допустимо поддерживающее лечение флуконазолом 400 мг/сутки

Паракокцидиоидомикоз

Внутрь итраконазол 100 мг/сутки в течение 6 месяцев или кетоконазол 200–400 мг/сутки до 12 месяцев (обычно хуже переносится, чем итраконазол). При наличии противопоказаний к применению итраконазола и кетоконазола назначают флуконазол 200–400 мг/сутки в течение 6 месяцев

■ Нистатин

Нистатин (Nystatin)

Многие производители
 Таблетки 250 000 и 500 000 ЕД
 Мазь 100 000 ЕД/г в тубе 15 г
 Суппозитории ректальные 250 000 и 500 000 ЕД
 Суппозитории вагинальные 250 000 и 500 000 ЕД

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 500 000 ЕД 3–4 раза в день, в тяжелых случаях суточную дозу повышают до 6 млн ЕД. Длительность лечения — 10–14 суток, при необходимости его повторяют через 2–3 недели.

У детей до 1 года разовая доза составляет 100 000 ЕД, 1–3 года — 250 000 ЕД, старше 3 лет — 250 000–500 000 ЕД, кратность приема — 3–4 раза в день.

Местно ▶

Мазь и суппозитории применяют 2 раза в день.

■ Натамицин

Пимафуцин (Pimafucin)

Yamanouchi
 Таблетки 100 мг
 2 % крем в тубах 30 г
 Суппозитории вагинальные 100 мг

Комбинированный препарат с гидрокортизоном и неомицином см. стр. 897.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 100 мг 4 раза в день в течение 7 суток, детям — по 100 мг 2 раза в день.

Местно ▶

Крем наносят на пораженную часть кожи 1 или несколько раз в сутки. Суппозитории вагинальные применяют 1 ежедневно на ночь, при необходимости (в упорных случаях) можно сочетать местное при-

менение с приемом внутрь для санации очага кандидозной инфекции в кишечнике.

■ Леворин

Леворин (Levorinum)

Многие производители
 Таблетки 500 000 ЕД
 Таблетки буккальные 500 000 ЕД
 Мазь 500 000 ЕД/г в тубах

Активен в отношении грибов рода *Candida* и некоторых простейших (амеб, лейшманий, трихомонад).

Дозировка и применение

Местно ▶

Смазывают зону поражения 1–2 раза в день в течение 7–10 суток.

Вагинально назначают по 250 000–500 000 ЕД 2 раза в день в течение 14 суток.

■ Амфотерицин В

Амфотерицин В (Amphotericin B)

Многие производители
 Мазь в тубах 15 и 30 г

Местно ▶

Наносят на пораженные участки кожи 2–4 раза в день в течение 1–4 недель. Избегают применять окклюзионные повязки.

Полиеновые антибиотики для лечения системных микозов

■ Амфотерицин В

Амфотерицин В (Amphotericin B)

Многие производители
 Порошок для инъекций: флакон 50 мг (50 000 ЕД)

Фунгизон (Fungizone)

Bristol-Myers Squibb
 Порошок для инъекций: флакон 50 мг (50 000 ЕД)

Активен в отношении большинства грибов, в т. ч. рода *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*,

Cryptococcus, Histoplasma, Paracoccidioides, Rhodotorula, Sporothrix schenckii. Действует также на лейшмании и амёбы. Не оказывает действия в отношении бактерий, риккетсий и вирусов.

Плохо проникает в ликвор (для лечения менингита препарат вводят интратекально).

Метаболизируется, выводится с мочой в течение 1–15 суток.

1 мг = 1000 ЕД.

Внимание! Из-за выраженной токсичности амфотерицин В применяют только при прогрессирующих инфекциях, представляющих угрозу для жизни. При назначении амфотерицина В следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и возможный риск для пациента.

Показания

Глубокие и системные микозы. Профилактика грибковых инфекций при иммунодефиците (при ВИЧ-инфекции, проведении противоопухолевой терапии).

Липосомный препарат амфотерицина В (см. далее) назначают при рефрактерности или непереносимости обычного препарата, а также для эмпирической терапии нейтропнической лихорадки (при подозрении на системную грибковую инфекцию) и при лейшманиозе (не является препаратом 1-го ряда).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушении функции почек и печени, заболеваниях системы крови, сахарном диабете (из-за введения препарата в разведении 5 % раствором глюкозы).

Во время беременности и детям назначают по жизненным показаниям. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

В первые дни лечения возможны лихорадка, озноб, снижение аппетита, головная боль, тошнота, рвота, мышечно-суставная боль, а также колебания артериального давления и гематурия. При пирогенных реакциях применяют **ненаркотические анальгетики, антигистаминные средства**, при необходимости — **глюкокортикоиды**. Для профилактики тошноты и рвоты назначают **противорвотные средства**.

Оказывает также нефротоксичное действие (вызывает альбуминурию и цилиндрурию, повышение мочевины в крови), может вызвать анемию, периферическую нейропатию, энцефалопатию, экстрапирамидные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоцитопению и другие изменения со

стороны крови, гипокалиемию, и кроме того, реакции в месте введения.

Неблагоприятное влияние на почки можно уменьшить достаточной гидратацией (затруднительно при сопутствующей сердечной недостаточности). Для профилактики тромбофлебита используют **гепарин**.

При ингаляционном применении: першение в горле, кашель, ринит, повышение температуры тела.

Контроль

Функция почек и печени, общий анализ крови, содержание калия и магния в крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Глюкокортикоиды могут усилить вызываемую амфотерицином В гипокалиемию.

Может усилить действие *сердечных гликозидов и недеполяризирующих миорелаксантов*.

Избегают одновременного применения нефротоксичных средств (*аминогликозидов, капреомицина, ванкомицина, цисплатина, циклоспорина и салуретиков*).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! Амфотерицин В несовместим с растворами электролитов.

Дозу препарата каждый раз рассчитывают по весу пациента. Пробная доза составляет 1 мг (вводят в разведении 20–50 мл 5 % раствора глюкозы в течение 20–30 мин). В дальнейшем назначают 250 мкг/кг, при хорошей переносимости дозу можно увеличить до 1 мг/кг. Максимальная доза — 1,5 мг/кг 1 раз в день или через день.

Вводят препарат медленно (со скоростью 20–30 капель в минуту) в разведении 5 % раствором глюкозы в течение 3–6 ч. Кратность введений — через день или 1–2 раза в неделю (из-за риска кумуляции). Продолжительность лечения — не менее 3–4 недели. Средняя курсовая доза составляет 1,5–2 г. При споротрихозе курсовая доза составляет 2,5 г, длительность лечения — 9 мес; при аспергиллезе курсовая доза — 3,6 г, длительность — 11 месяцев.

При прекращении лечения более, чем на неделю, рекомендуют возобновлять введение амфотерицина В с дозы 250 мкг/кг.

Суточная доза амфотерицина В для детей и подростков представлена в таблице 90–3. Вливания проводят 2 раза в неделю. После месячного перерыва курс лечения желательно повторить.

Таблица 90–3. Суточная доза амфотерицина В для детей и подростков (мкг/кг, или ЕД/кг)

| Возраст | 1–5 вливания | 6–10 вливаний | 11–15 вливаний | 16–20 вливаний |
|-----------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| 1–3 года | 75–150 | 100–250 | 150–350 | 175–400 |
| 4–7 лет | 100–200 | 150–300 | 175–400 | 200–500 |
| 8–12 лет | 125–250 | 175–350 | 200–450 | 225–600 |
| 13–18 лет | 150–300 | 200–400 | 225–500 | 250–700 |

Ингаляционно ▶

При преимущественном поражении легких проводят ингаляции амфотерицином В в дозе 50 мг/10 мл (при использовании ингаляторов, работающих только на вдохе — 25 мг/5 мл) 1–2 раза в день в течение 15–20 мин (соответствует суточной дозе 1–2 мг/кг). Длительность лечения — 7–10 суток, после 7–10-дневного перерыва курс можно повторить. Для лучшей переносимости ингаляций в раствор добавляют 10–15 капель медицинского глицерина.

Инtrateкально ▶

При менингите, вызванном *Coccidioides* или *Cryptococcus*, начальная доза составляет 25 мкг, затем ее повышают в соответствии с переносимостью. Обычная доза — по 0,25–1 мг через каждые 48–72 ч, максимальная курсовая доза — 15 мг.

Амбизом (AmBisome)

Fujisawa Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 50 мг

Инкапсулированный в липосомы (липидные везикулы) препарат амфотерицина В. Находится в крови в неактивном состоянии и оказывает действие только в присутствии грибов. Менее токсичен, чем обычный препарат амфотерицина В, практически не проникает в ткань почек.

Назначают при рефрактерности или непереносимости обычного препарата амфотерицина В, а также для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки (при подозрении на системную грибковую инфекцию) и при лейшманиозе (не является препаратом 1-го ряда).

Дозировка и применение**Внутривенно ▶**

Вводят медленно (в течение 30–60 мин) в разведении до концентрации 0,5 мг/мл. Начальная доза — 1 мг/кг/сутки, при необходимости дозу повышают до 3 мг/кг/сутки. Средняя курсовая доза — 1–3 г (достигают в течение 2–4 недель).

Для профилактики инвазивных грибковых инфекций при трансплантации паренхиматозных органов назначают 1 мг/кг/сутки в течение 5 дней после трансплантации.

При ВИЧ-инфекции, осложнившейся криптококкозом, назначают 3 мг/кг/сутки в течение 42 дней. Может быть необходимо пожизненное поддерживающее лечение.

При нейтропенической лихорадке, не поддающейся лечению антибактериальными средствами, назначают взрослым и детям (после введения тест-дозы 1 мг) по 3 мг/кг 1 раз в день до купирования лихорадки и еще в течение 3 суток (максимально — 42 дня).

Азолы

Азолы (имидазолы и триазолы) оказывают преимущественно фунгистатическое действие за счет ин-

гибирования цитохрома Р-450 и, соответственно, синтеза эргостерола клеточной мембраны (местные препараты при создании высоких концентраций оказывают фунгицидное действие).

Азолы для местного применения представлены в таблице 90–4 (вагинальные средства см. также стр. 530). Они эффективны при широком спектре грибковых инфекций кожи и половых органов, за исключением онихомикозов. **Изоконазол, миконазол, оксиконазол, сертаконазол и сульконазол** действуют также на стафилококки и стрептококки, **клотримазол** эффективен в отношении некоторых бактерий и простейших (стрептококков, стафилококков, бактерий родов, гарднерелл и трихомонад). Комбинацию с глюкокортикоидами назначают при выраженном зуде и воспалении.

Системное действие азолов при местном применении практически отсутствует. Тем не менее, производители рекомендуют избегать применения во время беременности **миконазола, оксиконазола, тиоконазола и эконазола**, в I триместре беременности — **клотримазола** (за исключением лечения трихомониаза у беременных).

Миконазол не назначают детям младше 12 лет, **оксиконазол** — младше 8 лет.

Безопасность применения **сульконазола** во время беременности и у детей не установлена.

Имеется перекрестная аллергия между азоловыми препаратами.

Избегают попадания препаратов в глаза. Из побочных эффектов чаще всего отмечают местные реакции (раздражение, жжение, контактный дерматит).

Азолы для лечения системных микозов

Для системного применения назначают **итраконазол** и **флуконазол**, а также **кетоконазол** (в настоящее время его чаще используют местно). Новые антигрибковые средства для лечения жизнеугрожающих грибковых инфекций — **вориконазол** и **дозаконазол**.

Особенности фармакологического действия азолов для системного применения обуславливают многочисленные лекарственные взаимодействия.

Взаимодействие с другими препаратами

Кетоконазол, итраконазол и, в меньшей степени, **флуконазол** замедляют метаболизм и повышают концентрацию в крови многих лекарственных средств (см. таблицу 90–5 на стр. 706).

Азолы могут снизить эффективность **оральных контрацептивов** (рекомендуют избрать другой метод контрацепции).

В опытах на животных было показано, что азоловые противогрибковые средства могут способствовать формированию устойчивости грибов к **амфотерицину В** (одновременно назначают с осторожностью, особенно у пациентов с иммунодефицитом).

Таблица 90–4. Противогрибковые средства из группы азолов для местного применения¹

| Антигрибковое средство | Препарат, производитель | Формы выпуска | |
|--|--|--|--|
| Бифоназол | Бифосин (Bifosin) <i>Синтез</i> | 1 % р-р, крем и присыпка для наружного применения | |
| | Микоспор (Mycospor) <i>Bayer</i> | 1 % крем в тубе 15 г 1 % р-р для наружного применения: флакон 15 мл Набор для лечения ногтей туба 10 г — в 1 г: бифоназол 10 мг мочевина, 400 мг | |
| Изоконазол | Травоген (Travogen) <i>Schering</i> | 1 % крем в тубе 20 г | |
| | Травокорт (Travocort) <i>Schering</i> | Крем в тубе 15 г — в 1 г: Изоконазол, 10 мг Дифлукортолон-21-валерат, 1 мг | |
| Клотримазол ² | Антифунгол (Antifungol) <i>Hexal</i> | 1 % крем в тубах 25 и 50 г 2 % крем вагинальный в тубе 20 г Таблетки вагинальные 500 мг | |
| | Имидил (Imidil) <i>Лука</i> | 1 % крем в тубах 15 и 20 г Таблетки вагинальные 100, 200 и 500 мг | |
| | Кандибене (Candibene) <i>Merckle</i> | 1 % р-р для наружного применения: флакон 40 мл 1 % крем в тубе 30 г Таблетки вагинальные 100 и 200 мг | |
| | Кандид Б (Candid B) <i>Glenmark</i> | Крем в тубе 15 г — в 1 г: Клотримазол, 10 мг Беклометазон, 250 мкг | |
| | Канестен (Canesten) <i>Bayer, Egis</i> | 1 % крем в тубе 20 г 1 % р-р для наружного применения: флакон 20 мл Таблетки вагинальные 100 мг | |
| | Канизон (Canison) <i>Agio</i> | 1 % крем в тубе 20 г Таблетки вагинальные 100 мг | |
| | Клотримазол (Clotrimazole) <i>Многие производители</i> | 1 % крем в тубе 20 г 1 % р-р для наружного применения: флакон 20 мл Таблетки вагинальные 100 мг | |
| | Миконазол | Дактарин (Daktarin) <i>Janssen-Cilag</i> | 2 % крем в тубах 15 и 30 г |
| | | Микозолон (Mycosolon) <i>Gedeon Richter</i> | Крем в тубе 15 г — в 1г: Миконазол, 20 мг Мазипредон, 2,5 мг |
| | | Микозон (Mycoson) <i>Agio</i> | 2 % крем в тубе 15 г |
| Фунгазол (Fungazole) <i>Pharmacare</i> | | 2 % крем в тубе 15 г | |
| Оксиконазол | Мифунгар (Myfungar) <i>Zentiva</i> | 1 % крем в тубе 30 г | |
| Сертаконазол | Залаин (Zalain) <i>Egis</i> | 2 % крем в тубах 20 г | |
| Сульконазол | Эксельдерм (Exelderm) <i>Bioglan</i> | 1 % крем в тубе 30 г | |
| Эконазол | Экалин (Ecalin) <i>ЖАКА-80</i> | 1 % наружный аэрозоль: флакон 50 г 1 % крем в тубе 30 г Суппозитории вагинальные 150 мг | |
| | Экодакс (Ecodax) <i>Unique</i> | 1 % крем в тубе 10 г | |

¹Кроме того, местно применяют кетоконазол, см. стр. 708.²Комбинированный препарат бетаметазон + гентамицин + клотримазол см. стр. 897.

Кетоконазол может снизить эффективность *теофиллина* (возможно, за счет снижения всасывания).

Алкоголь усиливает гепатотоксичность **кетоконазола**, кетоконазол вызывает непереносимость алкоголя.

Повышение pH снижает биодоступность азолов (описано при применении *циметидина* и *ранитидина* и флуконазола, *омепразола* и кетоконазола, *антацидов* и кетоконазола). Рекомендуют соблюдать интервал между приемом антацидов и азолов не менее 2 ч. Буферная форма *диданозина* также снижает всасывание итраконазола и кетоконазола.

Изониазид и **рифампицин** снижают эффективность азолов (избегают одновременного применения).

■ Итраконазол

Ирунин (Irunin)

Верофарм Капсулы 100 мг

Итразол (Itrazole)

Вертекс Капсулы 100 мг

Итраконазол (Itracozazole)

Многие производители Капсулы 100 мг

Итрамикол

Мосхимфарм-препараты Капсулы 100 мг

Микотрокс (Micotrox)

Pharmasare Капсулы 100 мг

Орунгал (Orungal)

Janssen-Cilag Капсулы 100 мг

Орунгамин (Orungamin)

Озон Капсулы 100 мг

Орунит (Orunit)

Оболенское Капсулы 100 мг

Румикоз (Rumicoz)

Валента Капсулы 100 мг

Споранокс (Sporanox)

Janssen-Cilag Капсулы 100 мг
Р-р внутрь 10 мг/мл флакон 150 мл
Концентрат для инфузии
250 мг/ампула 25 мл

Синтетическое производное триазола, активен в отношении широкого спектра грибов, в т. ч. дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), дрожжей (*Candida*), плесневых грибов (*Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, некоторых видов *Aspergillus* и *Histoplasma*). Накапливается в коже (терапевтические концентрации итраконазола в коже сохраняются еще в течение 2–4 недель после окончания 4-недельного курса лечения) и кератине ногтей (итраконазол определяется в кератине ногтей еще в течение 6 месяцев после окончания 3-месячного курса лечения). Эффективность оценивают через 2–4 недели для микозов и 6–9 месяцев — для онихомикозов.

Повышение pH в желудке уменьшает всасывание препарата (например, при ахлоргидрии и у пациентов, принимающих антисекреторные средства).

Показания

Местные и системные микозы, в т. ч. криптококковый менингит, вульвовагинальный кандидоз и онихомикоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия с другими азолами).

Осторожно назначают при нарушении функции печени, хронической почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности.

Избегают одновременного приема *астемизола*, *терфенадина*, *цизаприда*, *аллпрозолама*, *мидазолама*, *триазолама*, *симвастатина* и *ловастатина*.

Таблица 90–5. Лекарственные средства, чей метаболизм в печени снижают противогрибковые средства группы азолов

Аллпрозолам, мидазолам и триазолам¹ (описано для **итраконазола** и **кетоконазола**). Флуконазол также снижает метаболизм мидазолама и триазолама (что не позволяет использовать их в качестве препаратов короткого действия)

Астемизол и терфенадин¹ (описано для **итраконазола** и **кетоконазола**)

Буспирон (описано для **итраконазола**)

Глюкокортикоиды (описано для **кетоконазола**; может быть необходимо снижение дозы глюкокортикоидов)

Дигоксин (описано для **итраконазола**)

Исрадипин и фелодипин (описано усиление побочных действий блокаторов кальциевых каналов: отеков, тахикардии, снижения АД)

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы¹ (описано для **итраконазола** и ловастатина и симвастатина)

Индинавир (описано для **кетоконазола**)

Непрямые антикоагулянты (рекомендуют контроль ПВ до назначения, через каждые 2 суток и после прекращения лечения азолами)

Нифедипин (описано для **итраконазола**)

Производные сульфонилмочевины (описано для толбутамида и **флуко-** и **кетоконазола**)

Такролимус (описано для **флуконазола**)

Трициклические антидепрессанты

Фенитоин (описано для **флуконазола**)

Хинидин (описано для **кетоконазола**)

Цизаприд¹

Циклоспорин (описано для **флуконазола** и **кетоконазола**)

¹Одновременного применения избегают.

Не применяют во время беременности (назначают по жизненным показаниям для лечения системных микозов), грудное вскармливание следует прекратить. Женщинам детородного возраста рекомендуют использовать надежную контрацепцию. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диспепсия, боли в животе, тошнота, рвота, запор, повышение активности в крови печеночных ферментов, *редко (1:500 000)* — холестатический гепатит (имеется единичное описание смерти от молниеносного гепатита, но точная связь с приемом итраконазола не установлена).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия (требует отмены препарата).

Другие: аллергические реакции от кожной сыпи до ангионевротического отека и синдрома Стивенса-Джонсона, *при длительном применении* — дисменорея, алопеция, гипокалиемия, периферические отеки.

Контроль

Функция печени при длительности лечения более 1 месяца (ежемесячно в первые 3–4 месяца).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При дерматомикозах и кандидозе ротовой полости — 100 мг/сутки в течение 15 суток. При ВИЧ-инфекции может быть необходим прием по 200 мг/сутки в течение 4 недель.

При вульвовагинальном кандидозе назначают по 200 мг дважды с интервалом 8 ч или по 200 мг 1 раз в день в течение 3 суток.

При отрубевидном (разноцветном) лишае — по 200 мг 1 раз в день в течение 7 суток.

При грибковом кератите — по 200 мг 1 раз в день в течение 21 суток.

При онихомикозе проводят пульс-терапию или длительное лечение. При пульс-терапии назначают по 200 мг 2 раза в день в течение 7 суток. При поражении ногтевых пластинок стоп проводят 3 курса (1 неделя лечения с 3-недельным перерывом), кистей — 2 курса. При длительном курсе назначают по 200 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев.

При системных инфекциях назначают:

- ✓ *при аспергиллезе* — по 200 мг 1 раз в день в течение 2–3 месяцев,
- ✓ *при кандидозе* — по 100–200 мг 1 раз в день в течение от 3 недель до 7 месяцев (дозу можно увеличить до 200 мг 2 раза в день),
- ✓ *при криптококкозе* — по 200 мг 1 раз в день (при менингите — до 200 мг 2 раза в день, затем проводят поддерживающее лечение 200 мг/сутки в течение от 2 месяцев до 1 года),
- ✓ *при гистоплазмозе* — по 200 мг 1–2 раза в день в течение до 8 месяцев,

✓ *при споротрихозе* — 100 мг/сутки в течение 3 месяцев,

✓ *при паракокцидиозе* — 100 мг/сутки в течение 6 месяцев,

✓ *при хромомикозе* — по 100–200 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев,

✓ *при бластомикозе* — 100–400 мг/сутки в течение 6 месяцев.

У пациентов с иммунодефицитом может потребоваться увеличение дозы.

Внутривенно ▶

При системном аспергиллезе, кандидозе, криптококкозе (в т. ч. менингите) и гистоплазмозе назначают по 200 мг через каждые 12 ч в течение 2 суток, затем по 200 мг/сутки максимально до 12 суток.

■ Флуконазол

Веро-флуконазол (Vero-fluconazole)

Верофарм Капсулы 50 и 150 мг

Дифлазон (Diflazon)

КРКА Капсулы 50, 100, 150 и 200 мг

Дифлукс (Diflox)

Pharmacare Капсулы 50, 100 и 150 мг

Дифлюкан (Diflucan)

Pfizer Капсулы 50, 100 и 150 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 50 мг/5 мл и 200 мг/5 мл: флакон 50 мл
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 мл, 200 мг/флакон 100 мл и 400 мг/флакон 200 мл

Медофлюкон (Medoflucon)

Medochemie Капсулы 50, 150 и 200 мг

Микомакс (Mycomax)

Zentiva Капсулы 50, 100, 150 и 200 мг
Сироп внутрь 5 мг/мл: флакон 100 мл
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Микосист (Mycosyst)

Gedeon Richter Капсулы 50, 100 и 150 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Микофлюкан (Micoflucan)

Dr. Reddys Таблетки 50 и 150 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Нофунг (Nofung)

Egis Капсулы 50, 100 и 150 мг

Флукас (Flukas)

Grand Medical Капсулы 100 мг

Флуконазол (Fluconazole)

Многие производители Капсулы 50, 100 и 150 мг
Р-р для инфузии: флаконы или контейнеры 100 мг/50 мл и 200 мг/100 мл

Флукорал (Flucoral)

SEDICO Капсулы 150 мг

Флумикон (Flumicon)

ICN Капсулы 50 и 150 мг

Флюкостат (Flucostat)

ЛЭНС-фарм, Мастерлек Капсулы 50, 100 и 150 мг
Р-р для инфузии 100 мг/флакон 50 мл

Форкан (Forcan)

Cipla Капсулы 50 и 150 мг
Р-р для инфузии 200 мг/флакон 100 мл

Фунголон (Fungolon)

Balkanpharma Капсулы 50 и 150 мг

Цискан (Syscan)

Torrent Капсулы 50, 100, 150 и 200 мг

Производное триазола, активен в отношении грибов рода *Candida*, *Microsporium*, *Trichophyton*, *Cryptococcus neoformans* и некоторых других (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*). Хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, в т. ч. ликвор, накапливается в эпидермисе, роговом слое, дерме и поте.

Развитие устойчивости к флуконазолу не описано, однако возможно развитие суперинфекции грибами рода *Candida* (не *C. albicans*), которые не восприимчивы к флуконазолу (требуется назначение других противогрибковых препаратов).

В меньшей степени, чем итраконазол и кетоконазол, вступает во взаимодействие с другими препаратами. При нарушении функции почек дозу снижают вдвое.

Показания

Местный и системный кандидоз, криптококкоз (в т. ч. менингит), дерматомикозы.

Профилактика кандидоза при иммунодефиците.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия с другими азолами).

Избегают одновременного применения *цизаприда*.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить). Женщинам детородного возраста рекомендуют применять надежную контрацепцию.

Не назначают детям до 1 года.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, *редко* — гепатотоксичность, обычно обратимая после отмены препарата.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, судороги.

Другие: алопеция, лейкопения, тромбоцитопения, гиперхолестеринемия, гипокалиемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, в отдельных случаях — синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок.

Контроль

Функция печени до начала лечения, затем ежемесячно в первые 3–4 месяца; функция почек.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При вагинальном кандидозе и грибковом баланопостите назначают по 150 мг 1 раз в месяц в течение 4–12 месяцев.

Внимание! Однократное применение флуконазола внутрь при вагинальном кандидозе вызывает больше побочных действий, чем использование вагинальных средств.

При кандидозе ротовой полости назначают взрослым 50–100 мг/сутки в течение 1–2 недель.

При кандидозном эзофагите, неинвазивном кандидозе бронхов и кандидурии принимают однократно 200 мг, затем по 50–100 мг/сутки в течение 15–30 дней.

При кандидемии и инвазивном кандидозе назначают 400 мг в первый день, затем по 200 мг/сутки.

При дерматомикозах и кандидозе кожи назначают по 150 мг 1 раз в неделю или по 50 мг/сутки в течение 2–4 недель (до 6 недель при поражении стоп).

При криптококковом менингите назначают 400 мг в 1-й день, затем по 200 мг/сутки. Длительность лечения — еще 10–12 недель после получения отрицательной культуры из ликвора.

Для профилактики кандидоза доза составляет 50–400 мг/сутки (в зависимости от риска развития инфекции), при ВИЧ-инфекции — 150 мг/сутки пожизненно.

Дозы для детей представлены в таблице 90–6. Опыт применения у новорожденных ограничен.

Таблица 90–6. Дозировка флуконазола для детей

| Дозировка для детей | Эквивалентная доза для взрослых |
|---------------------|---------------------------------|
| 3 мг/кг | 100 мг |
| 6 мг/кг | 200 мг |
| 12 мг/кг | 400 мг |

Не рекомендуют превышать дозу 600 мг/сутки.

Внутривенно ▶

Применяют для лечения системных микозов. Дозы аналогичны дозам при приеме внутрь. Максимальная скорость введения составляет 200 мг/ч.

Кетоконазол**Микозорал (Mycozoral)**

Акрихин Таблетки 200 мг
2 % мазь в тубе 20, 30, 40 и 50 г
2 % шампунь: флакон 25, 60 и 100 мл

Низавол (Nizavol)

Grand Medical Таблетки 200 мг

Низорал (Nizoral)

Janssen-Cilag Таблетки 200 мг
2 % крем в тубе 15 г
2 % шампунь: флакон 25 и 60 мл

Ороназол (Oronazol)

KPKA Таблетки 200 мг

Фунгинок (Funginoc)

Torren Таблетки 200 мг

Фунгистаб (Fungistab)

Balsam Таблетки 200 мг

Антигрибковое средство широкого спектра, производное имидазолдиоксолана. Активен в отношении грибов рода *Candida*, а также *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporium*. Не влияет на аспергиллы.

Повышение pH в желудке уменьшает всасывание препарата (например, при ахлоргидрии и у пациентов, принимающих антисекреторные средства). При местном применении практически не всасывается.

Внимание! Системное применение кетоконазола сопряжено с риском гепатотоксичности.

В настоящее время системно назначают редко из-за наличия более безопасных средств; применяют, в основном, местно. Из-за плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер не рекомендуют для лечения менингита. При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Возможно также снижение синтеза тестостерона и кортикостероидов (описано применение кетоконазола внутрь при синдроме Иценко-Кушинга в дозе 800–1200 мг/сутки).

Показания

Местно ▶

Грибковые поражения кожи и волосистой части головы.

Внутрь ▶

Грибковые инфекции ЖКТ, хронический вагинальный кандидоз (при отсутствии эффекта от местного лечения), выраженные грибковые поражения кожи и ногтей, системные микозы, профилактика грибковых инфекций у ослабленных пациентов.

Противопоказания (для приема внутрь)

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия с другими азолами), выраженное нарушение функции печени.

Избегают одновременного приема *астемизола*, *терфенадина*, *цизаприда*, *алпразолама*, *триазолама* и *мидазолама*. Несовместим с алкоголем.

Во время беременности и в период лактации назначают по жизненным показаниям (грудное вскармливание следует прекратить). Безопасность применения у детей младше 2 лет не установлена.

Побочные действия (при приеме внутрь)

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, парестезии, светобоязнь, обратимое повышение внутричерепного давления.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота (до 10%), диарея, очень редко — повышение активности в крови трансаминаз, гепатит (развивается в 1 : 10 000 случаев; обычно проходит после отмены препарата, но может стать причиной смерти).

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия,

олигоспермия, нарушение менструального цикла.

Другие: тромбоцитопения, аллергические реакции.

Контроль

Функция печени при длительности лечения более 1 месяца (ежемесячно в первые 3–4 месяца).

Дозировка и применение

Местно ▶

Крем применяют обычно 1 раз в день, при себорейном дерматите — 1–2 раза в сутки. Поддерживающее лечение — 1–2 раза в неделю.

Шампунь применяют для лечения перхоти и себорейной экземы 2 раза в неделю в течение 3–4 недель, при отрубевидном лишае — ежедневно в течение 5 суток. Для профилактики перхоти и себорейной экземы назначают 1 раз в 1–2 недели, при отрубевидном лишае — ежедневно в течение 3 суток перед наступлением лета.

Внутрь ▶

Обычная доза для взрослых и детей с массой тела более 30 кг — 200 мг/сутки, у детей 15–30 кг — 100 мг/сутки. Продолжительность лечения составляет при дерматомикозе — 4 недели, при отрубевидном лишае — 10 суток, при онихомикозе — 6–12 месяцев, при кандидозе полости рта и кожи — 2–3 недели, при системных микозах — 1–2 месяца. При отсутствии улучшения дозу можно увеличить до 400 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 400 мг (у пожилых — 200 мг).

При вагинальном кандидозе назначают по 400 мг/сутки в течение 5 дней.

Для профилактики грибковых поражений ослабленным пациентам назначают: взрослым — 400 мг/сутки, детям — 4–8 мг/кг/сутки.

■ Вориконазол

Вифенд (Vfend)

Pfizer

Таблетки 50 и 200 мг
Порошок для приема внутрь в виде суспензии 200 мг/5 мл: флакон 75 мл
Порошок лиоф. для инфузии: флакон 200 мг

Антигрибковое средство широкого спектра, активен в отношении грибов рода *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium* и *Fusarium*.

Показания

Инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз (включая вызванный *C. krusei*) при неэффективности флуконазола, тяжелые инфекции, вызванные *Scedosporium spp* и *Fusarium spp*.

Противопоказания

Гиперчувствительность,

Не применяют одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (включая *хинидин*), *сироли-*

мусом и препаратами *эрготамина* (резко повышает их концентрацию в крови), индукторами ферментов (*рифампицином*, *карбамазепином*, *фенобарбиталом*, антиретровирусными препаратами [*ритонавиром*, *ифавиренцом*]); снижают эффективность вориконазола).

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 2 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, хейлит, холестаза, желтуха, *редко* — псевдомембранозный колит.

Со стороны органов зрения: зрительные расстройства, оптический неврит, *очень редко* — атрофия зрительного нерва.

Со стороны сердечно-легочной системы: периферические отеки, флебит, артериальная гипотензия, боли в грудной клетке, синусит, *редко* — респираторный дистресс-синдром, сердечная аритмия, обморок.

Со стороны ЦНС: головная боль, слабость, астения, беспокойство, депрессия, ажитация, галлюцинации, парестезии, тремор, *редко* — судороги, звон в ушах,

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, *редко* — острая почечная недостаточность.

Другие: гриппоподобный синдром, сыпь, гипогликемия, гипокалиемия, аллергические реакции, *очень редко* — недостаточность функции коры надпочечников, нарушение функции щитовидной железы.

Взаимодействие с другими препаратами

Смотри выше — *Противопоказания* и специальную литературу.

Не требуется коррекция доз при одновременном применении *циметидина*, *ранитидина*, *эритромицина*, *азитромицина*, *дигоксина*, *преднизолона* и *микофеналата*.

При одновременном применении с *циклоспорин* рекомендуют уменьшить дозу циклоsporина вдвое и контролировать его концентрацию в плазме.

При одновременном применении с *такролимусом* рекомендуют уменьшить дозу такролимуса до одной трети и контролировать его концентрацию в плазме.

При одновременном назначении с *непрямыми антикоагулянтами* следует контролировать протромбиновое время.

При одновременном назначении с *сахароснижающими препаратами* группы *производных сульфонилмочевины* необходим тщательный контроль гликемии.

При одновременном назначении с *омепразолом* дозу омепразола рекомендуют уменьшить вдвое (это может относиться также к другим ингибиторам протонной помпы).

Вориконазол усиливает действие *статинов* (с повышением риска развития рабдомиолиза), некоторых бензодиазепинов (*мидазолама*, *триазолама*, *алпразолама*), алкалоидов барвинка (*винкристина*, *винбластина*).

Дозировка и применение

Внутри

Взрослым и подросткам старше 12 лет с массой тела свыше 40 кг назначают по 400 мг через 12 ч дважды, затем по 200 мг через 12 ч; при необходимости дозу можно увеличить до 300 мг через 12 ч.

Пациентам с массой тела менее 40 кг назначают по 200 мг через 12 ч дважды, затем по 100 мг через 12 ч; при необходимости дозу можно увеличить до 150 мг через 12 ч.

Детям в возрасте 2–12 лет назначают в виде суспензии по 200 мг через 12 ч.

Внутривенно

Взрослым назначают по 6 мг/кг через 12 ч дважды, затем по 4 мг/кг через 12 ч (при плохой переносимости уменьшают разовую дозу до 3 мг/кг).

Детям в возрасте 2–12 лет назначают по 7 мг/кг через 12 ч (при плохой переносимости уменьшают разовую дозу до 4 мг/кг).

Максимальная длительность лечения — 6 месяцев.

■ Позаконазол

Ноксафил (Noxafil)

Schering-Plough

Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл: флакон 105 мл

Антигрибковое средство широкого спектра, близок по строению к итраконазолу. Предназначен для лечения инвазивных грибковых инфекций при неэффективности или непереносимости других противогрибковых средств.

Показания

Инвазивный аспергиллез, инвазивный зигомикоз, фузариоз, гистоплазмоз, хромобластоз, кокцидиомикоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острая порфирия.

Осторожно назначают при кардиомиопатии, брадикардии, сердечных аритмиях, удлинении интервала QT (включая вызванное применением других лекарственных средств), а также при нарушении функции печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить) и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, диарея, вздутие живота, головная боль, слабость, парестезии, лихорадка, анорексия, нарушения со стороны системы

крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), нарушения электролитного состава крови, сыпь, *редко* — нарушение функции печени, сердечная аритмия, колебания АД, периферические отеки, судороги, нейропатия, нарушение менструального цикла, тремор, *очень редко* — сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы, обморок, депрессия, энцефалопатия, недостаточность функции коры надпочечников.

Контроль

Концентрация электролитов в крови (калий, магний, кальций) до и во время лечения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет по 400 мг 2 раза или по 200 мг 4 раза в день. Обычно принимают препарат вместе с пищей.

При тяжелом орофарингеальном кандидозе доза составляет 200 мг в 1-е сутки, затем по 100 мг 1 раз в день в течение 13 суток.

С целью профилактики инвазивной грибковой инфекции у пациентов высокого риска доза составляет по 200 мг 3 раза в день.

Аллиламины

■ Тербинафин

| | |
|---|--|
| Атифин (Atifin) <i>KRKA</i> | Таблетки 125 и 250 мг 1 % крем в тубе 15 г |
| Бинафин (Binafin) <i>Shreya</i> | Таблетки 125 и 250 мг 1 % крем в тубах 10, 15 и 30 г |
| Брамизил <i>Ферейн</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубах 15 г |
| Ламизил (Lamisil) <i>Novartis</i> | Таблетки 125 и 250 мг |
| Ламинизил (Laminisil) <i>Оболенское</i> | Таблетки 125 и 250 мг 1 % спрей: флаконы 15 и 30 мл Дермгель — 1 % гель в тубах 5, 15 и 30 г Уно — 1 % р-р для наружного применения: туба 4 г |
| Ламицер (Lamiter) <i>Rompharm</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубе 15 г |
| Ламифаст (Lamifast) <i>Pharmacare</i> | 1 % крем в тубах 15 и 30 г |
| Тербизил (Terbisil) <i>Gedeon Richter</i> | Таблетки 125 и 250 мг 1 % крем в тубах 15 г |
| Тербинокс (Terbinox) <i>Unique</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубах 10 и 15 г |
| Тербифин (Terbifin) <i>Cipla</i> | 1 % крем в тубах 1 г 1 % спрей наружный: флакон 30 мл |

Термикон (Termicon)

| | |
|------------|---|
| <i>ICN</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубах 10 и 15 г 1 % спрей наружный: флакон 30 мл |
|------------|---|

Фунготербин (Fungoterbine)

| | |
|----------------|--|
| <i>Нижфарм</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубах 15 г |
|----------------|--|

Экзифин (Exifin)

| | |
|-------------------|--|
| <i>Dr. Reddys</i> | Таблетки 250 мг 1 % крем в тубах 10 г |
|-------------------|--|

Синтетический аллиламин, специфически подавляет ранний этап биосинтеза стеаринов в клетках грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*) и дрожжей рода *Candida*.

При местном применении эффективен также при отрубевидном (разноцветном) лишае.

Показания

Дерматомикоз, кандидоз кожи, микоз волосистой части головы, онихомикоз, отрубевидный лишай (только местно).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Не назначают детям младше 2 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диспепсия, потеря аппетита, тошнота, боли в эпигастрии, диарея, *редко* — изменение вкуса, *в единичных случаях* — холестатический гепатит.

Со стороны системы крови (редко): нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Другие: миалгия и артралгия, аллергические реакции от сыпи до синдрома Стивенса-Джонсона и анафилактического шока.

Взаимодействие с другими препаратами

Индукторы микросомальных ферментов (*рифампицин*) усиливают метаболизм тербинафина, ингибиторы (*циметидин*) — ослабляют.

In vitro отмечено умеренное влияние тербинафина на систему цитохрома с подавлением метаболизма *трициклических антидепрессантов*, β -блокаторов, *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* и *ингибиторов MAO типа В*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Доза для взрослых составляет по 250 мг 1 раз в день. Детям с массой тела менее 20 кг назначают по 62,5 мг 1 раз в день, 20–40 кг — 125 мг/сутки, с массой тела более 40 кг — 250 мг/сутки.

Длительность лечения при дерматомикозе стоп составляет 2–6 недель, туловища и голени — 2–4 недели, при кандидозе кожи — 2–4 недели, при микозе волосистой части головы — 4 недели, при

онихомикозе — от 6 недель (при поражении ногтевых пластинок кистей) до 12 недель (при поражении ногтей стоп).

Местно ▶

Наносят крем 1–2 раза в день в течение 1–2 недель (при дерматомикозе стоп — до 4 недель).

■ Нафтифин

Экзодерил (Exoderil)

Sandoz 1 % крем в тубах 15 и 30 г
1 % р-р для наружного применения: флакон 10 мл

Противогрибковый препарат из группы аллиламинов, механизм и спектр действия см. *Тербинафин*. Применяют местно. Системное действие незначительно.

Показания

Дерматомикоз, кандидоз кожи, микоз волосистой части головы, онихомикоз, отрубевидный лишай.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Сухость и покраснение кожи, жжение.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят крем или раствор на пораженную поверхность 1 раз в день (при онихомикозе — 2 раза в день). Длительность лечения при дерматомикозе — 2–4 недели (до 8 недель), при кандидозе — 4 недели, при онихомикозе — до 6 месяцев.

Эхинокандины

Представители этой новой группы противогрибковых средств ингибируют синтез 1,3b-гликана — полисахарида клеточной мембраны многих грибов, который незаменим для поддержания осмотической целостности клетки. Они предназначены для лечения инвазивных грибковых инфекций.

■ Каспофунгин

Кансидас (Cancidas)

Merck Порошок лиоф. для инфузии: флакон 50 и 70 мг

Полусинтетическое противогрибковое средство из группы эхинокандинов. Активен в отношении грибов рода *Candida* (в т. ч. устойчивых к амфотерицину В и азолам) и *Aspergillus*.

Показания

Инвазивный кандидоз (в т. ч. эзофагальный и орозофагальный) и аспергиллез, нейтропеническая лихорадка.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 3 месяцев не установлена (назначают по жизненным показаниям).

Побочные действия

Гипертермия, головная боль, озноб, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, повышение активности в крови печеночных ферментов и концентрации билирубина и креатинина, эозинофилия, анемия, гипокалиемия, тромбофлебит, сыпь и зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного применения с *циклоsporином* из-за повышенного риска гепатотоксичности.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Пациентам старше 18 лет вводят медленно (в течение 1 ч) в разведении солевым раствором 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг/сутки. Курс лечения — не менее 14 дней.

При нарушении функции печени после введения обычной нагрузочной дозы поддерживающую дозу снижают до 35 мг/сутки.

Детям старше 3 месяцев назначают в дозе 70 мг/м² в 1-й день, затем вводят по 50 мг/м² 1 раз в сутки.

■ Анидулафунгин

Экальта (Ecalta)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 100 мг

Новое антигрибковое средство из группы эхинокандинов, активен в отношении грибов рода *Candida*.

Показания

Инвазивный кандидоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочные действия

Диарея, тошнота, рвота, приливы, судороги, головная боль, коагулопатия, гипокалиемия, повышение в крови уровня креатинина, сыпь, зуд, редко — боли в животе, холестаза, артериальная гипертензия, гипергликемия, реакции в месте инъекции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят пациентам старше 18 лет медленно со скоростью не более 1,1 мг/мин. Доза составляет 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг 1 раз в сутки.

Нарушение функции почек и печени не требует коррекции дозы.

Другие противогрибковые средства

■ Флуцитозин

Анкотил (Ancotil)
ICN 1 % р-р для инфузии: флакон 250 мл

Фторированный пиримидин, конкурентно подавляет усвоение пуринов и пиримидинов, и кроме того, метаболизируется в клетках до 5-фторурацила и подавляет синтез РНК и ДНК. Оказывает фунгистатическое действие в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Candida*, но дрожжи *Candida albicans* быстро приобретают устойчивость, поэтому чаще применяют в комбинации с **амфотерицином В** или **флуконазолом** (для лечения менингита).

Показания

Генерализованный кандидоз, криптококкоз, гембластомикоз, генерализованный аспергиллез.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена. В опытах на мышах продемонстрировал тератогенное действие. Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, диарея, обострение язвенной болезни, преходящее повышение активности в крови печеночных ферментов, желтуха.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, атаксия, расстройство сознания, галлюцинации, судороги.

Со стороны системы крови: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения.

Со стороны выделительной системы: повышение концентрации мочевины и креатинина, кристаллурия, почечная недостаточность.

Другие: кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, гипогликемия, гипокалиемия, в единичных случаях — остановка дыхания и сердца.

Контроль

Функция печени, общий анализ крови, электролиты крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 20–40 мин) 200 мг/кг/сутки на введения через каждые 6 ч в виде

моно- или комбинированной терапии. При повышенной чувствительности грибов может быть достаточна доза 100–150 мг/сутки.

■ Гризеофульвин

Гризеофульвин (Griseofulvin)
Многие производители Таблетки 125 мг
Р-р для приема внутрь

Противогрибковый антибиотик, подавляет синтез матричной РНК, нарушает формирование клеточной стенки грибов и их митотическое деление. Оказывает фунгистатическое действие в отношении грибов рода *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Не влияет на другие грибы (кандиды, гистоплазмы и аспергиллы) и бактерии.

Показания

Дерматомикозы, эпидермофития кожи, волос и ногтей. Является препаратом выбора при микозе волосистой части головы.

Эффективность для профилактики грибковых инфекций не установлена.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени, порфирия, системная красная волчанка, заболевания системы крови.

Не назначают во время беременности (оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие), грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей младше 2 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, *редко* — желудочно-кишечное кровотечение, гепатит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, усталость, спутанность сознания, *редко* — периферическая нейропатия.

Со стороны системы крови: гранулоцитопения, лейкопения.

Другие: фотосенсибилизация, волчаночно-подобный синдром, кандидозный стоматит, аллергические реакции от крапивницы и кожной сыпи до токсического эпидермального некролиза.

Взаимодействие с другими препаратами

Гризеофульвин снижает действие *непрямых антикоагулянтов, циклоспорина и салицилатов*.

Возможно снижение эффективности *оральной контрацепции*.

Следует избегать приема *алкоголя*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 125–250 мг/сутки на 1–2

приема в течение длительного времени (в упорных случаях — до 12 месяцев), детям — 10 мг/кг/сутки.

■ Циклопирокс

Батрафен (Batrafen)

| | |
|----------------|-----------------------------------|
| <i>Aventis</i> | 1 % крем вагинальный: туба 400 мг |
| | 1 % крем в тубе 15 г |
| | 8 % лак для ногтей |

Противогрибковое средство широкого спектра действия, оказывает фунгистатическое действие в отношении дерматомицетов, дрожжеподобных и плесневых грибов, а также в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Показания

Профилактика и лечение грибковых поражений кожи, ногтей и влагилица.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Детям младшего возраста назначают по строгим показаниям.

Побочные действия

Местные реакции (зуд, жжение).

Дозировка и применение

Местно ▶

Применяют 1–2 раза в день в течение до 4 недель, при онихомикозе — 1 раз в день в течение от 4 до 48 недель.

Применение вагинальных средств см. стр. 516.

■ Хлорнитрофенол

Нитрофунгин (Nitrofungin)

| | |
|--------------------|--|
| <i>Galena/Ivax</i> | 1 % р-р для наружного применения: флакон 25 мл |
|--------------------|--|

Показания

Дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, кандидоз, микотическая экзема), микоз наружного слухового прохода.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Местное раздражение, фотосенсибилизация.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят на пораженные участки 2–3 раза в день до исчезновения клинических симптомов, затем в течение еще не менее 4 недель с частотой 1–2 раза в неделю.

Для профилактики рецидивов применяют 1–2 раза в неделю.

■ Аморолфин

Лоцерил (Loceryl)

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| <i>Galderma</i> | 5 % лак для ногтей: флакон 2,5 и 5 мл |
|-----------------|---------------------------------------|

Противогрибковое средство широкого спектра для местного применения; системное всасывание незначительно.

Показания

Профилактика и лечение грибковых поражений ногтей (онихомикозов).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и в раннем детском возрасте.

Побочные действия

Жжение, зуд.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят на пораженные ногти пальцев рук или ног 1–2 раза в неделю. Курс лечения — 6 месяцев для ногтей пальцев рук и 9–12 месяцев — при поражении ногтей ног (продолжают, пока не вырастет новый ноготь).

Перед нанесением лака прилагаемой одноразовой пилочкой удаляют пораженный участок ногтевой пластинки.

Глава 91

Противовирусные средства

Большая часть вирусных инфекций излечивается самостоятельно. Вместе с тем, некоторые инфекции становятся клинической проблемой, требующей специфического лечения, особенно при иммунодефиците (сопутствующей ВИЧ-инфекции или при проведении иммуносупрессивной терапии).

В зависимости от области применения выделяют средства для профилактики и лечения гриппа и некоторых других ОРВИ, герпетической инфекции, цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, средства для лечения вирусного гепатита, средства для профилактики и лечения респираторно-синтициального (РС) вируса, а также антиретровирусные средства (рассмотрены в главе «Средства для лечения ВИЧ», см. стр. 731).

Применяемые при вирусных инфекциях интерфероны см. стр. 789.

Средства для лечения гриппа

Наиболее эффективной мерой профилактики гриппозной инфекции является вакцинация (см. стр. 774), однако чрезвычайно высокая изменчивость вируса гриппа приводит к тому, что не всегда вакцинация способна предотвратить развитие заболевания. В качестве специфических противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа применяют блокаторы M_2 -каналов вируса гриппа, ингибиторы вирусной нейраминидазы, интерфероны, а также некоторые другие средства (арбидол, оксолин). У пациентов высокого риска (возраст старше 65 лет, тяжелая сопутствующая патология) рекомендуют сочетать вакцинацию и химиофилактику.

Блокаторы M_2 -каналов эффективны для профилактики и лечения гриппа А, **занамивир** и **осельтамивир** — вирусов гриппа А и В, **гипорамин** и **арбидол** — вирусов гриппа типа А и В, а также других ОРВИ.

Блокаторы M_2 -каналов

Римантадин и **амантадин** блокируют специфические ионные M_2 -каналы вируса гриппа А, лишая его способности проникать в клетки. Амантадин оказывает большее действие на ЦНС.

Блокаторы M_2 -каналов не влияют на выработку антител и эффективность вакцинации.

Показания

Профилактика и лечение (на ранней стадии) гриппа А. Неэффективны при других ОРВИ.

Амантадин, кроме того, применяют при паркинсонизме (оказывает дофаминергическое действие; см. стр. 118).

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания почек, тиреотоксикоз, **римантадин** — нарушение функции печени. Избегают одновременного употребления алкоголя.

Осторожно назначают при церебральном атеросклерозе и эпилепсии, **амантадин** — также при сердечной недостаточности.

Противопоказаны во время беременности, в период лактации и у детей до 1 года.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: депрессия, сонливость, тремор, повышенная возбудимость, судороги (*чаще — амантадин*).

Со стороны ЖКТ: диспепсия, боли в эпигастрии.

Другие: кожная сыпь. **Амантадин** — задержка мочи (у больных с аденомой предстательной железы), лейкопения, аритмии, сердечная недостаточность, периферические отеки, тахикардия.

Взаимодействие с другими препаратами

Римантадин и амантадин ослабляют действие *противоэпилептических средств*.

Холинолитики, антигистаминные средства, антидепрессанты, фенотиазины и алкоголь усиливают нейротоксичность **амантадина**.

Циметидин замедляет метаболизм **римантадина** и повышает его концентрацию в крови.

■ Римантадин

Ремантадин (Remantadin)

| | |
|-------------------------|----------------|
| Многие производители | Таблетки 50 мг |
|-------------------------|----------------|

Дозировка и применение

Внутрь ►

Для лечения гриппа назначают взрослым по следующей схеме: в первый день — по 100 мг 3 раза (или 300 мг однократно), на 2–3-й дни — по 100 мг 2 раза, в 4-й день — 100 мг однократно.

Детям старше 1 года назначают 5 мг/кг/сутки (не более 150 мг) на 2 приема, 7–10 лет — по 50 мг 2 раза в день, 11–14 лет — по 50 мг 3 раза в день. Курс лечения — 5 суток.

Для профилактики гриппа принимают по 50 мг/сутки в течение 10–15 дней.

Орвирем (Orvirem)*

| | |
|--------|--|
| Олифен | Сироп для детей 10 мг/5 мл: флакон 100 мл |
|--------|--|

* Прежнее торговое название препарата — **Альгирем**.

Комбинированный препарат с альгинатом натрия для профилактики и лечения гриппа у детей старше 1 года, оказывает более продолжительное действие и вызывает меньше побочных реакций.

Дозировка и применение**Внутрь**

Для профилактики гриппа суточная доза у детей в возрасте 1–3 года составляет 10 мл, 3–7 лет — 15 мл, 7–14 лет — 20 мл, кратность приема — 1 раз в день, длительность профилактики — 10–15 суток.

Схема лечения гриппа представлена в таблице 91–1.

Таблица 91–1. Дозировка Орвирема для лечения гриппа у детей старше 1 года

| Возраст, лет | Дни приема | | | |
|--------------|------------|----------|----------|-------|
| | 1-й | 2-й | 3-й | 4-й |
| 1–3 | по 10 мл | по 10 мл | по 10 мл | 10 мл |
| | 3 раза | 2 раза | 2 раза | 1 раз |
| 3–7 | по 15 мл | по 15 мл | по 15 мл | 15 мл |
| | 3 раза | 2 раза | 2 раза | 1 раз |
| 7–14 | по 15 мл | по 20 мл | по 20 мл | 20 мл |
| | 4 раза | 2 раза | 2 раза | 1 раз |

Амантадин**Мидантан (Midantan)**

Борисовский ФХЗ

Таблетки 100 мг

ПК-Мерц (PK-Merz)

Merz

Таблетки 100 мг

Р-р для инфузии 200 мг:
флакон 500 мл

Дозировка и применение**Внутрь**

Для лечения гриппа назначают взрослым моложе 65 лет по 100 мг 2 раза в день в течение 5 суток, старше 65 лет — 100 мг/сутки. У детей старше 1 года доза составляет 5 мг/кг/сутки (не более 150 мг) на 2 приема.

Для профилактики гриппа назначают те же дозы в течение не менее 10 дней.

Ингибиторы вирусной нейраминидазы

Ингибирование нейраминидазы (сиалидазы) вирусов гриппа А и В лишает их способности выходить из уже инфицированных клеток. Таким образом, тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.

Занамивир и **осельтамивир** наиболее эффективны при начале применения в первые часы от появления симптомов заболевания. При более позднем начале применения (занамивир — до 36 ч, осельтамивир — до 48 ч) отмечено сокращение времени заболевания (до 1–1,5 суток) и снижение числа осложнений у пожилых пациентов и больных хроническими заболеваниями.

Гипорамин**Гипорамин (Hirogamium)**

ВИЛАР

Таблетки для рассасывания 20 мг
Порошок лиоф. для приготовления раствора для ингаляции и капель в нос: флакон 20 мг
0,5 % мазь в тубах 20 г
Суппозитории вагинальные и ректальные 50 мг
Суппозитории ректальные 30 мг

Экстракт листьев облепихи крушиновидной, подавляет активность вирусной нейраминидазы, нарушает сборку вириона и нарушает репродукцию вирусов. Эффективен в отношении вирусов гриппа типа А и В, а также аденовирусов, парамиксовирусов, вирусов группы герпеса и цитомегаловирусов. Обладает также умеренным антибактериальным действием (в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и микобактерий туберкулеза) и повышает выработку естественного интерферона.

Показания

Грипп и другие ОРВИ (парагрипп, аденовирусная инфекция, РС-инфекция), герпетическая инфекция (простой и опоясывающий герпес, ветряная оспа), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют у детей в возрасте до 2 месяцев. Назначают беременным.

Побочные действия

Повышение свертываемости крови (при длительном применении в дозах, выше рекомендуемых).

Дозировка и применение**При гриппе и других ОРВИ**

При гриппе и других ОРВИ назначают взрослым таблетки для рассасывания по 20 мг 4–6 раз в день, подросткам старше 12 лет — по 20 мг 3–4 раза в день, детям 3–12 лет — по 10–20 мг 2–4 раза в день (в зависимости от возраста). Длительность лечения — не менее 5 суток.

Ректально назначают суппозитории по 50 мг для взрослых или по 30 мг для детей в качестве лекарственной формы общерезорбтивного действия 1–2 раза в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Детям в возрасте от 2 месяцев до 3 лет суппозитории применяют 1 раз в сутки без таблеток для рассасывания.

Раствор для ингаляций или капли в нос готовят из лиофилизированного порошка ex tempore: для приготовления 0,2 % раствора добавляют во флакон 10 мл дистиллированной воды, для получения 0,1 % раствора — 20 мл.

Профилактически в период вспышки вирусной инфекции применяют таблетки для рассасывания, суппозитории и капли в нос, как описано выше.

При герпетической и ЦМВ-инфекции ▶

При острой и рецидивирующей герпетической инфекции, ветряной оспе, опоясывающем лишае и цитомегаловирусной инфекциях, а также других вирусных поражениях кожных покровов и слизистых оболочек назначают таблетки для рассасывания взрослым и подросткам старше 12 лет по 20 мг 4–6 раз в сутки, детям 6–12 лет — по 20 мг 4–6 раз в сутки, детям 3–6 лет — по 10 мг 2–4 раза в сутки, детям до 3 лет таблетки не назначают.

В качестве общерезорбтивного противовирусного средства одновременно при всех перечисленных заболеваниях назначают суппозитории до 3 раз в сутки: взрослым по 50 мг, детям старше 3 лет — по 30 мг. У детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет суппозитории по 30 мг применяют 1 раз в сутки, при этом таблетки для рассасывания не назначают.

0,5 % мазь наносят на очаги поражения 4–6 раз в сутки.

При генитальном герпесе дополнительно применяют вагинальные суппозитории 1–2 раза в сутки в течение 3–10 дней (при лёгкой форме) или 2–3 недели (при тяжелых и рецидивирующих формах).

При иммунодефиците ▶

Для профилактики герпетической и ЦМВ-инфекции при проведении иммуносупрессивной терапии назначают таблетки для рассасывания по 20 мг 3 раза в день и/или суппозитории ректально 2 раза в день в течение 5–7 суток.

■ Занамивир**Реленза (Relenza)**

Glaxo

Порошок для ингаляций 5 мг/доза:
флакон 5 мл

Селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В.

Показания

Профилактика и лечение гриппа А и В у взрослых и детей старше 5 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при предрасположенности к бронхоспазму (бронхиальная астма, ХОБЛ).

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

Редко — бронхоспазм, затруднение дыхания, аллергические реакции.

Дозировка и применение**Ингаляционно ▶**

Доза для лечения составляет по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней (20 мг/сут), для профи-

лактики — по 2 ингаляции 1 раз в сутки в течение 10 дней (10 мг/сут).

■ Осельтамивир**Тамифлю (Tamiflu)**

Roche

Капсулы 75 мг

Пролекарство, в организме метаболизируется при помощи эстераз кишечника и печени до активного метаболита — селективного ингибитора нейраминидазы вируса. Отмечено также уменьшение выработки некоторых цитокинов и проявлений общей воспалительной реакции, снижение числа осложненного гриппа. Не влияет на выработку антител.

Показания

Лечение гриппа типов А и В у взрослых и детей старше 8 лет, профилактика гриппа у взрослых и подростков старше 12 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек (постоянный гемодиализ, перитонеальный диализ, клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей младше 12 лет не установлена (назначают по строгим показаниям).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.
Другие: синусит.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Для лечения гриппа назначают взрослым и детям старше 8 лет (или с массой тела свыше 40 кг) по 75 мг 2 раза в день в течение 5 суток, при нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу снижают до 75 мг/сутки. При нарушении функции печени менять дозу нет необходимости.

Для профилактики гриппа доза составляет по 75 мг 1 раз в день, при нарушении функции почек — через день.

Интерфероны

Интерферон альфа оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, препятствуя вирусному инфицированию клеток, изменяя свойства клеточной мембраны, предотвращая адгезию и проникновение вируса внутрь клетки.

Для профилактики и лечения гриппа применяют местно (интраназально).

Показания

Экстренная профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые аллергические заболевания.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Не описаны.

Взаимодействие с другими препаратами

Не рекомендуют одновременно применять *назальные деконгестанты*.

Гриппферон (Grippferon)

Фирн М Р-р для интраназального применения: флакон 10 000 МЕ

Рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Взрослым при первых признаках заболевания назначают по 3 капли в каждый носовой ход через каждые 3–4 ч, детям 1–3 лет — по 2 капли 3 раза в день, 3–14 лет — по 2 капли 4 раза в день. Длительность применения — 5 суток.

Для профилактики применяют 2 раза в день в возрастной дозе на протяжении всего контакта с больным.

Интерферон человеческий лейкоцитарный (Interferonum humanum leucocyticum)

Многие производители Порошок лиоф. для местного применения: ампула 1000 МЕ (4 дозы)

Смесь различных подтипов натурального человеческого интерферона альфа.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

В первые часы заболевания гриппом или другим ОРВИ закапывают в каждый носовой ход по 3–4 капли каждые 15–20 мин в течение 3–4 ч, затем применяют 4–5 раз в день в течение 2–4 суток.

Для профилактики гриппа и ОРВИ закапывают по 5 капель 2 раза в день (с интервалом не менее 6 ч) все время опасности инфицирования.

Другие средства для лечения гриппа**■ Арбидол****Арбидол (Arbidol)**

Многие производители Таблетки 50 мг
Капсулы 100 мг

Специфически ингибирует активность вирусов гриппа А и В. Кроме того, стимулирует выработку интерферона и иммунитет, повышая противовирусную защиту.

Показания

Профилактика и лечение гриппа типа А и В, профилактика ОРВИ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания почек, печени и сердечно-сосудистой системы.

Детям младше 6 лет назначают только для лечения гриппа.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики гриппа и ОРВИ назначают взрослым 200 мг/сутки в течение 10–14 дней, в период эпидемии — по 100 мг через каждые 2–3 дня в течение 3 недель. У детей 2–15 лет разовая доза составляет 50 мг (назначают, как указано выше), до 2 лет — 25 мг.

Для лечения гриппа назначают взрослым по 200 мг 4 раза в день в течение 3–5 суток; подросткам старше 12 лет — по 200 мг, детям 6–12 лет — по 100 мг, 2–6 лет — по 50 мг, до 2 лет — по 25 мг 3–4 раза в день в течение 3–5 суток.

При осложненной ОРВИ и снижении иммунитета назначают взрослым по 200 мг 3 раза в день в течение 5 суток, затем по 200 мг 1 раз в день в течение 3–6 суток; подросткам старше 12 лет — по 200 мг, детям 6–12 лет — по 100 мг, 2–6 лет — по 50 мг, до 2 лет — по 25 мг 3 раза в день в течение 5–7 суток.

■ Оксолин**Оксолиновая мазь (Unguentum oxolini)**

Многие производители 0,25 % мазь в тубах 10 и 30 г и банке 25 г
3 % мазь в тубе 10 г

Тетраоксолин

ЦХЛС-ВНИХФИ 0,25 % мазь в тубах 10, 15 и 30 г
3 % мазь в тубах 10, 15 и 30 г

Синтетическое вирулицидное средство.

Показания

Профилактика гриппа; вирусные риниты, кератоконъюнктивиты, кератиты; простой и опоясывающий герпес; контактный моллюск; бородавки.

Есть сообщения об эффективности оксолина для лечения остроконечных кондилом.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Жжение.

Дозировка и применение

Местно ▶

Для профилактики гриппа смазывают слизистую оболочку носа 0,25 % мазью 2 раза в день обычно в течение до 25 суток.

Для лечения вирусного ринита смазывают слизистую оболочку носа 0,25 % мазью 2–3 раза в день в течение 3–4 суток; при вирусном поражении глаз 0,25 % мазь закладывают за веко 3 раза в день или на ночь.

При простом и опоясывающем герпесе и контактно-моллюске обрабатывают пораженные участки кожи 3 % мазью 2–3 раза в день до полного выздоровления.

При поражении слизистых (в т. ч. полости рта) используют 0,25 % мазь 2–3 раза в день.

Бородавки обрабатывают 2 % или 3 % мазью и накладывают вощаную бумагу. Процедуру повторяют 2–3 раза в день в течение от 2 недель до 2 месяцев.

Средства для лечения герпетической инфекции

Герпетическую инфекцию вызывают вирусы простого герпеса типов 1 и 2, вирус опоясывающего герпеса (*Varicella zoster*), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр. Она отличается пожизненной персистенцией вируса в организме и является распространенной оппортунистической инфекцией при иммунодефиците (в т. ч. ВИЧ).

Клинически герпетическая инфекция проявляется локальным поражением кожи и слизистых оболочек (в т. ч. губ, глаз и гениталий) и/или генерализованной инфекцией (пневмония, энцефалит). Ветряная оспа у детей, протекающая в легкой форме, не требует лечения.

Самыми эффективными противогерпетическими препаратами считают аналоги нуклеозидов. В то же время, в клинической практике для лечения неосложненной герпетической инфекции кожи и слизистых применяют самые разнообразные средства как системно, так и местно.

Для системного лечения тяжелой герпетической инфекции назначают **ацикловир**, **валацикловир** и **фамцикловир**, при их неэффективности применяют **фоскарнет** (см. стр. 726).

Лечение цитомегаловирусной инфекции см. стр. 725, генитального герпеса — стр. 534, лечение офтальмогерпеса — стр. 920.

Вакцина для профилактики герпетической инфекции см. стр. 774.

Аналоги нуклеозидов

Аналоги нуклеозидов ингибируют вирусную ДНК-полимеразу и синтез вирусной ДНК. Они не действуют

на вирусы в латентном состоянии и не вызывают эрадикацию вирусов.

■ Ацикловир

Ацигерпин (Acigerpin)

Lifesource Таблетки 200 мг
5 % крем в тубе 5 г

Ацикловир (Aciclovir)

Многие производители Таблетки 200, 400 и 800 мг
5 % крем в тубах 2, 5 и 50 г
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250 мг

Ациклостад (Aciclostad)

Stada Таблетки 200, 400 и 800 мг
5 % мазь в тубах 2 и 5 г

Веро-ацикловир (Vero-aciclovir)

Верофарм 5 % крем в тубе 5 г

Виролекс (Virolex)

КРКА Таблетки 200 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250 мг
5 % крем в тубе 5 г
3 % мазь глазная в тубе 3,5 г

Гевиран (Heviran)

Polpharma Таблетки 200, 400 и 800 мг

Герпевир (Herpevirum)

Ферейн Таблетки 200 мг
5 % крем и мазь в тубах 5 г

Зовиракс (Zovirax)

Glaxo Таблетки 200, 400 и 800 мг
Суспензия внутрь 200 мг/5 мл:
флакон 125 мл
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250 мг
5 % крем в тубе 2 г
3 % мазь глазная в тубе 3,5 г

Медовир (Medovir)

Medochemie Таблетки 200, 400 и 800 мг
Порошок для инъекций: флакон
250 и 500 мг
5 % крем в тубе 5 г

Цикловир (Cyclovir)

Cadila Таблетки 200 мг
5 % крем в тубе 5 г

Цикловирал (Cycloviral)

SEDICO Таблетки 200 мг

Ациклический аналог нуклеозида гуанина (ациклогуанозин), является пролекарством: при участии вирусной тимидинкиназы превращается в активное соединение и ингибирует ДНК-полимеразу и угнетает репликацию вирусов. Активен в отношении вируса герпеса типа 1 и 2, *Varicella zoster*, цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр. Мало токсичен: не влияет на ДНК человека и не действует в здоровых клетках.

Назначают местно и системно: внутрь и внутривенно. Оказывает эффект только при применении в самом начале заболевания. Не вызывает эрадикации вируса герпеса.

Показания

Внутрь: лечение и профилактика инфекций, вызванных *Herpes simplex* типа 1 и 2 и *Varicella zoster* (ветряная оспа и опоясывающий герпес).

Внутривенно: тяжелые инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, в т. ч. герпетический энцефалит; опоясывающий герпес у пациентов с иммунодефицитом; неонатальная герпетическая инфекция.

Местно: неугрожающий жизни простой герпес кожи и слизистых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Производители рекомендуют избегать назначения во время беременности, однако применение в последние 4 недели до родов позволяет предотвратить развитие рецидива герпетической инфекции и избежать необходимости кесарева сечения. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ (редко): тошнота, рвота, диарея, гипербилирубинемия, повышение активности в крови печеночных ферментов.

Со стороны ЦНС (очень редко): головная боль, повышенная утомляемость, слабость, головокружение, спутанность сознания, экстрапирамидные расстройства, галлюцинации, судороги (особенно при почечной недостаточности и при одновременном назначении нейротоксичных средств).

Со стороны выделительной системы: кристаллурия, боли в пояснице, повышение концентрации в крови мочевины, развитие почечной недостаточности (при курсовом внутривенном применении). Риск выше при одновременном применении *аминогликозидов* и других нефротоксичных средств; следует поддерживать достаточную гидратацию.

Другие: аллергическая сыпь, флебит, раздражение тканей при попадании под кожу.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При лечении острых инфекций, вызываемых *Herpes simplex*, назначают взрослым и детям старше 2 лет по 200 мг 5 раз в день (через 4 ч с ночным перерывом) в течение 5 суток, при иммунодефиците возможно повышение разовой дозы до 400 мг и длительности лечения до 10 суток. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) назначают по 200 мг 2 раза в день.

При рецидивирующем течении герпетической инфекции проводят периодическую противовирусную терапию в вышеуказанных дозах, при частоте рецидивов не менее 6 в год рекомендуют проводить длительную супрессивную терапию в дозе по 200 мг 4 раза в день в течение 1 года, после чего оценивают эффект.

Для профилактики инфекции, вызываемой *Herpes simplex*, у пациентов с иммунодефицитом назначают по 200 мг 4 раза в день. Периодически через каждые 6–12 месяцев делают перерыв в лечении.

При лечении опоясывающего герпеса назначают по 800 мг 5 раз в день в течение 7 суток. При нарушении функции почек при клиренсе креатинина 10–25 мл/мин назначают по 800 мг 3 раза в день, менее 10 мл/мин — по 800 мг 2 раза в день.

У детей младше 2 лет доза составляет $1/2$ от взрослой.

Внутривенно ▶

Вводят в разведении медленно (в течение не менее 1 ч) в дозе 5 мг/кг/сутки на введения через каждые 8 ч. При клиренсе креатинина 10–25 мл/мин доза составляет 5–10 мг/кг/сутки на введения через каждые 12 ч, менее 10 мл/мин — по 2,5–5 мг/кг 1 раз в сутки (при условии проведения гемодиализа).

У детей младше 12 лет целесообразно рассчитывать дозу не на вес, а на поверхность тела: доза 250 мг/м² эквивалентна дозе 5 мг/кг и 500 мг/м² — при 10 мг/кг.

Местно ▶

Наносят крем на пораженный участок 5 раз в день (через каждые 4 ч с ночным перерывом) в течение 5–10 суток.

Глазную мазь закладывают в конъюнктивальный мешок 5 раз в день в течение 7–10 суток.

■ Ацикловир + интерферон альфа-2**Герпферон (Herpferon)**

Фирм М

Мазь в тубе 5 г — в 1 г:

Ацикловир, 30 мг

Интерферон альфа-2, 20 000 МЕ

Лидокаин, 10 мг

Комбинированное средство для местного лечения герпетического поражения кожи и слизистых.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят на пораженные участки кожи и слизистых тонким слоем 5 раз в день с интервалом 4 ч. Продолжительность курса — 5–10 суток.

■ Валацикловир**Валтрекс (Valtrex)**

Glaxo

Таблетки 500 мг

Эфир ацикловира, в организме человека (в кишечнике и печени) превращается в L-валин и ацикловир. Биодоступность при приеме внутрь близка к биодоступности ацикловира при внутривенном введении. Кроме того, имеет более длительный период полувыведения.

Показания и противопоказания

См. *Ацикловир*. Назначают также для профилактики цитомегаловирусной инфекции после

трансплантации органов (обычно почки). Не предназначен для лечения больных с иммунодефицитом.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

См. Ацикловир.

При длительном использовании у пациентов с иммунодефицитом описано развитие гемолитико-уремического синдрома с почечной недостаточностью и тромбоцитопенией (возможно, смертельных).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При лечении острых инфекций, вызываемых *Herpes simplex*, назначают по 500 мг 2 раза в день в течение 5 суток (при иммунодефиците — 10 суток).

При рецидиве герпетической инфекции доза составляет по 500 мг 2 раза в день в течение 5 суток, при частоте рецидивов не менее 6 раз в год проводят длительную супрессивную терапию по 500 мг/сутки на 1–2 приема в течение года, после чего оценивают эффект. При частоте рецидивов более 10 раз в год дозу для длительной супрессивной терапии увеличивают до 1 г/сутки.

При лечении опоясывающего герпеса назначают по 1 г 3 раза в день в течение 7 суток.

При рецидивирующем генитальном герпесе для снижения риска инфицирования полового партнера принимают по 500 мг 1 раз в сутки в течение длительного времени (целесообразно пользоваться также барьерными методами контрацепции).

При нарушении функции почек при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин назначают по 1 г 2 раза в день, менее 15 мл/мин — по 1 г 1 раз в день.

С целью профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов (начиная в течение 72 ч после трансплантации) взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 2 г 4 раза в день в течение 90 суток.

■ Пенцикловир

Фенистил Пенцивир (Fenistil Pencivir)*
Novartis 1 % крем в тубе 2 г

* Известен также под торговым названием **Вектавир (Vectavir)**.

Как и ацикловир, является пролекарством и превращается в активное вещество при участии вирусной тимидинкиназы. Активен в отношении вируса простого и опоясывающего герпеса. Применяют местно. В отличие от ацикловира, эффективен при более позднем начале лечения — в фазе папул и везикул.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят взрослым и подросткам старше 12 лет

на область поражения через каждые 2 ч с ночным перерывом в течение 4 суток.

■ Фамцикловир

Фамвир (Famvir)
Novartis Таблетки 125, 250 и 500 мг

Лекарственная форма пенцикловира для приема внутрь. Активен в отношении вирусов *Herpes simplex* и *Herpes zoster*. Вирусы, устойчивые к ацикловиру, чаще всего устойчивы и к пенцикловиру и фамцикловиру.

Показания

Профилактика и лечение инфекций, вызванных простым и опоясывающим герпесом.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Редко: головная боль, парестезии, тошнота, рвота; *очень редко* — дезориентация, заторможенность.

Взаимодействие с другими препаратами

Циметидин и *теофиллин* замедляют выведение фамцикловира и повышают его концентрацию в крови.

Фамцикловир повышает концентрацию *дигоксина* в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают при острой инфекции, вызванной *Herpes simplex*, по 250 мг 3 раза в день в течение 5 суток. При нарушении функции почек увеличивают интервалы между приемами.

При рецидиве простого герпеса назначают по 125 мг 2 раза в день в течение 5 суток, при частоте рецидивов не менее 6 раз в год проводят постоянную супрессивную терапию в дозе по 250 мг 2 раза в день в течение года, после чего оценивают эффект.

При опоясывающем герпесе доза составляет по 500 мг 3 раза в день в течение 7 суток.

Для профилактики герпетической инфекции принимают по 250 мг 2 раза в день.

■ Циклоцитидин монофосфат

Нуклеавир (Nucleavir)
Белмедпрепараты 5 % мазь в тубах 5 и 10 г

Синтетический аналог пуринового нуклеозида, оказывает прямое вирус-ингибирующее действие, практически не всасывается при местном применении. Не предназначен для лечения офтальмогерпеса.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, лактация.

Побочные действия

Аллергические реакции (сыпь, зуд).

Дозировка и применение*Наружно* ▶

Применяют 5 раз в день (через 4 ч с ночным перерывом), курс лечения при *Herpes simplex* составляет 7–14 дней, *H. zoster* — 14–21 день (лечение продолжают обычно еще 3 дня после исчезновения кожных элементов).

Другие средства для лечения герпетической инфекции

Наряду с аналогами нуклеозидов в качестве противогерпетических средств (при остром и рецидивирующем простом герпесе и опоясывающем герпесе) применяют различные синтетические (бонафтон, оксолин, теброфеновую, риодоксоловую и флореналевую мази) и растительные препараты (алпизарин, хелепин, мегосин, госсипол). Некоторые препараты принимают как внутрь, так и наружно; при рецидивирующей герпетической инфекции и опоясывающем герпесе их назначают одновременно местно и внутрь.

Местные противогерпетические средства представлены в таблице 91–2.

Алпизарин (Alpizarin)*ВИЛАР*

Таблетки 100 мг
2 и 5 % мазь в тубах 10 г

Противовирусное средство растительного происхождения (получают из травы копеечника семейства бобовых), обладает широким спектром противовирусного действия в отношении ДНК-содержащих вирусов, стимулирует иммунитет и выработку интерферона, оказывает также противовоспалительное и седативное действие.

Показания

Острая и рецидивирующая герпетическая инфекция, ветряная оспа, опоясывающий лишай, герпетическая экзема Капоши, вирусное поражение слизистой полости рта.

Описано применение при цитомегаловирусной инфекции, изучается эффективность при ВИЧ-инфекции.

Противопоказания

Гиперчувствительность, I триместр беременности.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Рекомендуют применять препарат одновременно внутрь и местно, терапевтический эффект выше при начале лечения как можно раньше от развития заболевания или рецидива.

Внутрь ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет по 100–200 мг 3–4 раза в день, детям 6–12 лет — по 100 мг 2–3 раза в день, детям 1–6 лет — по 50–100 мг 2–3 раза в день в течение от нескольких дней до нескольких недель.

Местно ▶

Наносят мазь до 4–6 раз в сутки: 2 % мазь используют для обработки слизистых и у детей, 5 % мазь — для обработки пораженной кожи у взрослых. Рекомендуемая длительность лечения представлена в таблице 91–3 на стр. 724.

Бонафтон (Bonaphthonum)*Татхимфарм-препараты*

Таблетки 25 и 100 мг
0,05 % глазная мазь
0,25 % и 0,5 % мазь

Синтетическое противовирусное средство, подавляет синтез цитоплазматических белков и нарушает транспорт вирусных частиц в ядро. Активен в отношении простого и опоясывающего герпеса и некоторых видов аденовируса.

Показания

Герпетическое поражение кожи и слизистых, включая слизистую оболочку полости рта и глаз; аденовирусный конъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Головная боль и диарея при приеме внутрь (при развитии этих побочных действий производитель рекомендует отменить препарат), местное раздражение при местном применении.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Принимают через 1 ч после еды. При простом и опоясывающем герпесе доза для взрослых составляет по 100 мг 3–5 раз в день, для детей — по 25 мг 2–4 раза в день. Одновременно бонафтон применяют местно.

Местно ▶

При герпетическом поражении кожи взрослые наносят 0,25–0,5 % мазь на очаги поражения 2–3 раза в день (при генитальном герпесе — до 4–6 раз в день) тремя курсами по 5 суток с 1–2-дневным перерывом или двумя курсами по 10 суток с 3–5-дневными интервалами.

Таблица 91–2. Противогерпетические средства для местного применения

| Препарат | Формы выпуска | Дозировка и применение |
|--|--|---|
| Аналоги нуклеозидов | | |
| Ацикловир Торговые названия см. стр. 719 | 5 % мазь в тубах 3 % глазной крем в тубах | Наносят крем на пораженный участок 5 раз в день (через каждые 4 ч с ночным перерывом) в течение 5–10 суток |
| Пенцикловир Фенистил Пенцивир (Fenistil Pencivir) Novartis | 1 % крем в тубе 2 г | Наносят взрослым и подросткам старше 16 лет на область поражения через каждые 2 ч с ночным перерывом в течение 4 суток |
| Циклоцитидин монофосфат Нуклеавир, Белмедпрепараты | 5 % мазь в тубах 5 и 10 г | Наносят 5 раз в день (через 4 ч с ночным перерывом) |
| Другие средства с противогерпетическим действием | | |
| Алпизарин | 2 и 5 % мазь в тубах 10 г | Наносят мазь до 4–6 раз в сутки: 2 % мазь — для обработки слизистых и кожи у детей, 5 % — кожи у взрослых. Длительность применения см. таблицу 91–3 на стр. 724 |
| Бонафтон | 0,05 % глазная мазь 0,25 % и 0,5 % мазь | См. стр. 722–723 |
| Бутаминофен Белмедпрепараты | 2 % мазь в тубах 5, 10 и 15 г, в банках 15, 25 и 30 г 1 % глазная мазь в тубах 5, 10 и 15 г | Наносят 4–5 раз в день в течение не менее 14 суток Глазную мазь назначают 4–5 раз в день в течение 10–14 суток |
| Гипорамин | 0,5 % мазь в тубах 20 г | Наносят на очаги поражения 4–6 раз в сутки. См. подробнее стр. 716 |
| Госсипол (Gossypolum) | 3 % линимент в банках 20 г | Наносят 4–6 раз в день в течение 5–7 суток |
| Мегосин (Megosinum) | 3 % мазь в банках по 10 г | У взрослых применяют 3 раза в день в течение 4–6 суток Не применяют во время беременности |
| Осолиновая мазь, Тетраколин | 0,25 % мазь в тубах 10 и 30 г и банке 25 г 3 % мазь в тубе 10 г | Наносят 2–3 раза в день: 3 % мазь используют для обработки кожи, 0,25 % мазь — при поражении слизистых |
| Панавир | Гель | Наносят 5 раз в день с интервалом 4 ч (с перерывом на ночь) в течение 5–10 суток |
| Риодоксоловая мазь | 0,25, 0,5 и 1 % мазь в тубах и банках 30 г | Наносят 1–3 раза в день: при поражении кожи используют 1 % мазь, слизистой оболочки — 0,25–0,5 % мазь. Не применяют во время беременности |
| Тebroфеновая мазь (Tebrophenum) | 0,5 % мазь в тубах 10 г 2 и 5 % мазь в тубах 30 г | Герпетические поражения кожи обрабатывают 2 % мазью 3–4 раза в день в течение 3–7 суток и более, очаги псориаза и красного плоского лишая — 2 и 5 % мазью 2 раза в день или применяют компрессы 1 раз в сутки в течение 3–4 недель и более. 0,5 % мазь используют при поражении слизистой оболочки глаз и полости рта 3–4 раза в день до выздоровления |
| Тромантадин Виру-мерц серол (Viru-merz serol) Merz | 1 % наружный гель в тубе 5 г | Наносят 3–5 раз в день. При отсутствии улучшения в течение 2 суток гель отменяют |
| Хелепин | 1 и 5 % мазь в тубах 20 г | Наносят 5 % мазь на пораженные участки кожи, 1 % мазь — на слизистые оболочки 2–6 раз в день |

При герпетическом поражении слизистой оболочки полости рта используют 0,025–0,05 % мазь 4–6 раз в день на 5–10 мин, одновременно принимают бонафтон внутрь.

При герпетическом и аденовирусном поражении глаз применяют 0,05 % глазную мазь 3–4 раза в день в течение 7–12 суток, в тяжелых случаях одновременно принимают бонафтон внутрь.

Панавир (Panavir)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | 0,004 % р-р для инъекций: ампула 5 мл |
| | Суппозитории ректальные и вагинальные 200 мкг |
| | 0,002 % гель в тубах 3, 5, 10 и 30 г |

Таблица 91–3. Рекомендуемая длительность применения мази алпизарина при различных заболеваниях

| Заболевания | Длительность местного лечения |
|--|---|
| Острая герпетическая инфекция, рецидивирующая герпетическая инфекция (экстрагенитальные) | 3–5 суток (при интоксикации и лимфоаденопатии — 5–14 дней) |
| Генитальный герпес | 7–10 дней |
| Герпетиформная экзема Капоши, цитомегаловирусная инфекция | 7–21 день |
| Вирусное поражение слизистой оболочки полости рта | 5–15 дней (при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая — до 2–4 недель) |
| Опоясывающий герпес, ветряная оспа | 5–21 день |

Очищенный экстракт побегов картофеля, эффективен в отношении вирусов *Herpes simplex I и II*, *Herpes Zoster*, Эпштейн-Барр, цитомегаловирусной инфекции, человеческого папилломавируса, вирусов клещевого энцефалита, гриппа. Тормозит репликацию вируса в инфицированных клетках, снижает инфекционную активность, повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Не обладает вирулицидным действием.

Показания

Внутривенно ▶

- герпетическая инфекция различной локализации (в т.ч. рецидивирующий генитальный герпес, опоясывающий герпес и офтальмогерпес);
- вторичные иммунодефицитные состояния на фоне инфекционных заболеваний;
- цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности;
- папилломавирусная инфекция (в составе комплексной терапии);
- клещевой энцефалит (с целью снижения вирусной нагрузки и снижения неврологической симптоматики).

Изучается эффективность препарата при хронических гепатитах В и С.

Ректально / вагинально ▶

- первичные и рецидивирующие герпетические поражения кожи и слизистых оболочек (в т.ч. генитальный герпес);
- заболевания, вызванные цитомегаловирусом (вульвовагинит, кольпит, цервицит, эндометрит и сальпингоофорит);
- генитальная папилломавирусная инфекция.

Местно ▶

- герпетическое поражение кожи (в т.ч. генитальный герпес и опоясывающий герпес);
- папилломавирусная инфекция.

Противопоказания

Для внутривенного ректального и вагинального применения: гиперчувствительность, поражение почек и селезенки; не назначают во время беременности, в период лактации и детям младше 12 лет.

Местно: нельзя применять для лечения офтальмогерпеса.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят струйно медленно взрослым в дозе 200 мкг (5 мл), подросткам старше 12 лет — 100 мкг. При легком течении рецидива герпетической инфекции назначают 2 инъекции с интервалом 48 ч; при тяжелых клинических проявлениях рецидива герпетической инфекции или первичном эпизоде — 3 инъекции в течение первой недели с интервалом 48 ч и 2 инъекции в течение второй недели с интервалом 72 ч.

Для лечения офтальмогерпеса назначают 3 инъекции с интервалом 48 ч.

Для лечения опоясывающего лишая и цитомегаловирусной инфекции — 5 инъекций с интервалом 48 ч.

Для лечения заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз, синдром хронической усталости), вирусом папилломы человека, при вторичных иммунодефицитных состояниях на фоне инфекционных заболеваний — 3 инъекции в течение первой недели с интервалом 48 ч и 2 инъекции в течение второй недели с интервалом 72 ч.

Для лечения ОРВИ — 2 инъекции с интервалом 18 ч.

Для лечения клещевого энцефалита — 2 инъекции с интервалом 48 или 24 ч. При необходимости курс лечения повторяют через месяц.

Ректально / вагинально ▶

Назначают 1 раз в сутки, курс — 2–5 суппозитория.

Местно ▶

Гель наносят 5 раз в день с интервалом 4 ч (с перерывом на ночь) в течение 5–10 суток.

Хелепин (Helepinum)

ВИЛАР Таблетки 100 мг
1 и 5 % мазь в тубах 20 г

Очищенный экстракт леспедецы копеечковой семейства бобовых, обладает противовирусным действием в отношении ДНК-содержащих вирусов группы герпеса. Эффективен при как можно более раннем назначении.

Показания

Герпетическое поражение кожи и слизистых.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не применяют при повышенной свертываемости крови.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 100–200 мг 3 раза в день.

Местно ▶

Наносят 5 % мазь на пораженные участки кожи, 1 % мазь — на слизистые оболочки 2–6 раз в день (без повязки). При опоясывающем и рецидивирующем герпесе рекомендуют одновременно принимать препарат внутрь.

Средства для лечения ЦМВ-инфекции

Цитомегаловирусная инфекция протекает у подростков и взрослых в виде инфекционного мононуклеоза, при этом этиотропное лечение обычно не проводят. Средства для лечения ЦМВ-инфекции применяют, в основном, при иммунодефиците. Наиболее частым проявлением ЦМВ-инфекции при СПИДе является ретинит (до 85 %); после трансплантации внутренних органов ЦМВ-инфекция может проявляться в виде пневмонии или гепатита.

Так как элиминация вируса при ЦМВ-инфекции маловероятна, целью терапии считают перевод активной репликации вируса в латентную персистенцию. Для этого назначают противовирусные средства и **специфические иммуноглобулины** (см. стр. 778). Во время беременности и у новорожденных противовирусные препараты противопоказаны, поэтому назначают только иммунные средства.

Отечественный противовирусный препарат широкого спектра, который можно применять при ЦМВ-инфекции, в т. ч. у беременных — **гипорамин** (см. стр. 716).

■ Ганцикловир

Цимевен (Cymevene)

Roche

Капсулы 250 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг

Нуклеозидный аналог, близок по строению к ацикловиру. В организме превращается в активную форму, которая тормозит синтез вирусной ДНК за счет инактивации ДНК-полимеразы и прямого включения в вирусную ДНК. Активен в отношении цитомегаловируса, вирусов простого герпеса типов 1 и 2, вируса Эпштейна-Барр и гепатита В, однако обладает клинически доказанной эффективностью только в

отношении цитомегаловирусной инфекции. Более токсичен, чем ацикловир.

Внимание! Ганцикловир вызывает глубокое угнетение функции костного мозга и, кроме того, является потенциально канцерогенным средством. Из-за выраженной токсичности его назначают, только если ожидаемая польза от препарата превышает возможный риск для пациента.

Показания

Цитомегаловирусная инфекция при иммунодефиците: ЦМВ-ретинит, генерализованная ЦМВ-инфекция, ЦМВ-пневмония; профилактика ЦМВ-инфекции при иммунодефиците.

Эффективность при врожденной ЦМВ-инфекции не установлена.

Глазная лекарственная форма для лечения герпетического кератита см. стр. 921.

Противопоказания

Гиперчувствительность (возможна перекрестная гиперчувствительность к ацикловиру и валацикловиру), анемия (уровень гемоглобина менее 80 г/л), выраженная нейтропения (нейтрофилы менее 500/мм³), тромбоцитопения (менее 25 000/мм³).

Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Не применяют во время беременности и у детей младше 12 лет, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны системы крови (до 40 %): нейтропения, тромбоцитопения, анемия, эозинофилия.

Со стороны ЦНС: депрессия, навязчивые состояния, головокружение, бессонница, парестезии, тремор, судороги, атаксия, спутанность сознания, кома.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, боли в эпигастрии, анорексия, диарея, метеоризм, дисфагия, реактивный панкреатит, гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, колебания артериального давления.

Со стороны выделительной системы: гематурия, повышение концентрации в крови креатинина и мочевины.

Другие: лихорадка, боли в пояснице, грудной клетке, шее, озноб, гипогликемия, алопеция, кожная сыпь и зуд, фотосенсибилизация, флебит в месте инъекции.

Контроль

Общий анализ крови, функция почек.

Взаимодействие с другими препаратами

Ганцикловир усиливает токсичность *дапсона*, *пентамидина*, *флуцитозина*, *винкристина*, *винбластина*, *адриамицина*, *амфотерицина В*, *ко-тримоксазола* и *триметоприма*.

Зидовудин повышает риск нейтропении (избегают одновременного применения), *имипенем/циллагатин* (тиенам) — генерализованных судорог.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Для начального лечения активной ЦМВ-инфекции вводят медленно (в течение 1 ч) по 5 мг/кг в разведении 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы 2 раза в день в течение 14–21 суток.

Для профилактики назначают ту же схему в течение 7–14 суток.

Поддерживающее лечение (у пациентов с риском рецидива ретинита): вводят по 6 мг/кг/сут 5 раз в неделю или 5 мг/кг/сут до восстановления иммунитета; при прогрессировании ретинита начальную схему лечения можно повторить.

■ Валганцикловир

Вальцит (Valcyte)

Roche

Таблетки 450 мг

Пролекарство ганцикловира, при приеме внутрь столь же эффективен, как внутривенное введение ганцикловира.

Показания

Начальное и поддерживающее лечение ЦМВ-ретинита у пациентов с ВИЧ; профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов от цитомегаловирус-позитивных доноров.

Противопоказания и побочные действия

См. *Ганцикловир*. Не рекомендуют назначать детям и подросткам.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для начального лечения назначают по 900 мг 2 раза в день в течение 21 суток (эта доза эквивалентна внутривенной дозе ганцикловира по 5 мг/кг 2 раза в сутки), поддерживающая доза составляет 900 мг/сутки. При прогрессировании ретинита после перехода на поддерживающий режим возвращаются к интенсивной схеме.

■ Фоскарнет

Фоскавир (Foscavir)

AstraZeneca

2,4 % р-р для инфузии: флакон 250 мл

Органический аналог неорганического пирофосфата, подавляет репликацию вирусов простого и опоясывающего герпеса и цитомегаловируса. Не требует для своей активации участия вирусной тимидинкиназы (изменение структуры которой вызывает устойчивость вирусов герпеса к ацикловиру и цитомегаловируса — к ганцикловиру).

Внимание! Фоскарнет оказывает нефротоксичное действие, а также может вызвать гипокальциемические судороги. Из-за выраженной токсичности его назначают только при ацикловир-устойчивой герпетической инфекции и цитомегаловирусном ретините у ВИЧ-инфицированных пациентов, когда ожидаемая польза от препарата превышает возможный риск.

Показания

- Герпетическая инфекция при иммунодефиците при неэффективности ацикловира.
- Цитомегаловирусный ретинит при ВИЧ-инфекции (возможна комбинация с **ганцикловиром**).

Эффективность при других цитомегаловирусных инфекциях (пневмонии, гастроэнтерите, врожденная ЦМВ-инфекция) не установлена.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

У большинства пациентов при применении фоскарнета имеет место нарушение функции почек разной степени тяжести; примерно у трети больных СПИДом и ЦМВ-ретинитом, которые получали фоскарнет внутривенно без достаточной гидратации, имело место повышение креатинина крови.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор, боли в животе, анорексия, повышение функциональных печеночных проб, *редко* — панкреатит.

Со стороны ЦНС: головная боль (у 1/4 всех пациентов), головокружение, слабость, психотические расстройства, астения, парестезии, тремор, судороги (у 10 % пациентов).

Электролитный обмен: гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, изменения на ЭКГ.

Со стороны системы крови: лейкопения, анемия (до 33 %), агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Другие: лихорадка (до 65 %), сыпь, тромбофлебит в месте введения, раздражение и изъязвление уретры (из-за присутствия препарата в моче).

Контроль

Функция почек 2–3 раза в неделю в период начального лечения и еженедельно — при проведении поддерживающей терапии; электролиты крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Проводят длительные (в течение 1–2 ч) внутривенные инфузии.

При герпетической инфекции назначают по 40 мг/кг через каждые 8 ч в течение 2–3 недель.

При ЦМВ-ретините проводят начальное лечение в дозе по 60 мг/кг через каждые 8 ч, затем назначают поддерживающую терапию по 60 мг/кг 1 раз в день (при хорошей переносимости дозу можно увеличить до 90–120 мг/кг/сутки). При прогрессировании ретинита после перехода на поддерживающий режим возвращаются к интенсивной схеме.

■ Цидофовир

Вистид (Vistide)

Gilead 7,5 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Нуклеозидный аналог, тормозит репликацию цитомегаловируса путем избирательного подавления синтеза вирусной ДНК. К преимуществам препарата относят длительный период полувыведения и возможность проведения поддерживающей терапии периодическими инъекциями 1 раз в 2 недели.

Внимание! Цидофовир оказывает нефротоксичное действие и вызывает угнетение лейкопоэза. Для снижения токсичности необходима предварительная гидратация солевыми растворами и применение **пробенецида** перед каждым введением. Из-за выраженной токсичности его назначают только при цитомегаловирусном ретините у ВИЧ-инфицированных пациентов при неэффективности других препаратов.

Показания

Цитомегаловирусный ретинит при ВИЧ-инфекции при неэффективности других препаратов.

Эффективность при других проявлениях ЦМВ-инфекции (пневмонии, гастроэнтерите) не установлена.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек (клиренс креатинина не более 55 мл/мин), одновременное применение других нефротоксичных препаратов.

Осторожно назначают при сопутствующем сахарном диабете (из-за опасности значительного снижения внутриглазного давления).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны выделительной системы: протеинурия (до 80 %), повышение креатинина крови (29 %), метаболический ацидоз и синдром Фанкони (за счет повреждения почечных канальцев).

Со стороны системы крови: нейтропения (31 %), тромбоцитопения, анемия (20 %).

Со стороны ЦНС: головная боль, астения, амнезия, беспокойство, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, парестезии.

Со стороны органов зрения: снижение внутриглазного давления и ухудшение зрения, амблиопия, конъюнктивит, увеит.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе, колит, запор, гепатомегалия.

Другие: лихорадка, алопеция (до 25 %), зуд (до 30 %), одышка, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аллергические реакции.

Контроль

Функция почек, общий анализ крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 1 ч) в начальной дозе по 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 2 недель. Предварительно проводят инфузионную терапию в объеме 1 л в течение 1 ч и назначают **пробенецид** внутрь 2 г за 3 ч до инфузии, затем по 1 г через 2 ч и через 8 ч после окончания инфузии цидофовира.

Для поддерживающей терапии через 2 недели после окончания начального курса вводят по 5 мг/кг через каждые 2 недели (проводят инфузионную терапию и назначают **пробенецид**, как указано выше).

Средства для лечения вирусного гепатита

Лечение острого неосложненного вирусного гепатита обычно симптоматическое; при остром вирусном гепатите С вероятность самоизлечения невысока (около 10–15 %), поэтому для снижения риска хронизации инфекции назначают **интерфероны** (см. стр. 789).

Для лечения хронического вирусного гепатита В применяют **интерферон** (смотри стр. 789), а также противовирусные препараты **ламивудин** (стр. 738), **тенофовир** (стр. 739), **адефовир**, **энтекавир** и **телбивудин**, а также комбинированное средство **Трувада** (стр. 733).

Внимание! Имеются сообщения об обострении гепатита у людей после прекращения приема противовирусных средств. Рекомендуют контролировать функцию печени после прекращения лечения и при необходимости возобновить противовирусную терапию.

Лечение вирусного гепатита В противовирусными препаратами, активными в отношении ВИЧ (в т.ч. ламивудином, адефовиром и энтекавиром), у больного с нераспознанной или нелеченной ВИЧ может способствовать развитию лекарственной устойчивости.

При хроническом гепатите С «золотым стандартом» считается комбинация **интерферона альфа** и **рибавирина**. Комбинированный препарат для лечения вирусного гепатита С **Ребетрон** (Rebetron; *Schering-Plough*) содержит флакон интерферона альфа-2b (Интрон-А) и рибавирин в капсулах по 200 мг.

Рибавирин относят к препаратам широкого спектра, он эффективен также в лечении респираторно-синциального вируса и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (смотри стр. 729).

При хроническом гепатите D назначают **интерфероны** в течение не менее 1 года, при этом увеличение продолжительности лечения снижает частоту рецидивов.

Вакцины против вирусного гепатита А и В, а также специфические иммуноглобулины для экстренной профилактики и лечения гепатита В см. стр. 773.

■ Адефовир дипивоксил

Гепсера (Hepsera)
Gilead Таблетки 10 мг

Ациклический аналог нуклеотида аденозина, в организме ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В (обратную транскриптазу) и вызывает прерывание цепи после его инкорпорации в вирусную ДНК.

Показания

Хронический активный вирусный гепатит В у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, диспепсия, нарушение функции печени.

Другие: астения, головная боль, лихорадка, сыпь, зуд; *при длительном приеме* — нефротоксичность.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 10 мг 1 раз в день (независимо от приема пищи). Коррекция дозы при нарушении функции почек см. таблицу 91–4.

Таблица 91–4. Коррекция дозы адефовира при нарушении функции почек

| Дозировка | Клиренс креатинина, мл/мин | | | |
|--------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|
| | ≥ 50 | 20–49 | 10–19 | Гемодиализ |
| 10 мг 1 раз в день | 10 мг каждые 48 ч | 10 мг каждые 72 ч | 10 мг каждые 7 дней после гемодиализа | |

■ Энтекавир

Бараклюд (Baraclude)
Bristol Myers Squibb Таблетки 0,5 и 1 мг
Р-р для приема внутрь 0,05 мг/мл: флакон 210 мл

Аналог нуклеозида гуанозина, в организме превращается в активную форму и блокирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В.

Показания

Хронический активный вирусный гепатит В у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 16 лет не установлена.

Побочные действия

Самые частые: головная боль, утомляемость, головокружение, тошнота, диспепсия, диарея.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 16 лет в дозе 0,5 мг 1 раз в день, в случае назначения пациентам при неэффективности **ламивудина** дозу повышают до 1 мг 1 раз в день. Коррекция дозы при нарушении функции почек см. таблицу 91–5.

Таблица 91–5. Коррекция дозы энтекавира при нарушении функции почек

| Клиренс креатинина, мл/мин | Обычная доза (0,5 мг) | Доза при устойчивости к ламивудину (1 мг) |
|----------------------------|-----------------------|---|
| ≥ 50 | 0,5 мг 1 раз в день | 1 мг 1 раз в день |
| 30–50 | 0,25 мг 1 раз в день | 0,5 мг 1 раз в день |
| 10–30 | 0,15 мг 1 раз в день | 0,3 мг 1 раз в день |
| < 10 | 0,05 мг 1 раз в день | 0,1 мг 1 раз в день |

■ Телбивудин

Себиво (Sebivo)*
Novartis Таблетки 600 мг

* Известен также под торговым названием **Тизека (Tyzeka)**.

Синтетический аналог нуклеозида тимидина, в организме превращается в активную форму и блокирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В.

Показания

Хронический активный вирусный гепатит В у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 16 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны органов дыхания: кашель, гриппоподобные симптомы, лихорадка, артралгия, миалгия,

утомляемость, недомогание, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота и рвота, диарея, диспепсия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение сна.

Другие: повышение в крови КФК, сыпь, артралгия, миалгия, боли в спине, периферическая нейропатия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 16 лет в дозе 600 мг 1 раз в день. Нарушение функции почек требует коррекции дозы.

■ Рибавирин

Арвирон (Arviron)

Мастерлек Капсулы 200 мг

Веро-рибавирин (Vero-ribavirin)

Верофарм Капсулы 200 мг

Ребетол (Rebetol)

Schering-Plough Капсулы 200 мг

Рибавирин (Ribavirin)

Многие производители Капсулы 100 и 200 мг

Рибамидил (Ribamidil)

Биофарма Капсулы 200 мг

Рибапег (Ribapreg)

Нижфарм Таблетки и капсулы 200 мг

Синтетический аналог гуанозина, активен в отношении некоторых ДНК- и РНК-содержащих вирусов (респираторно-синтициального вируса, вирусов простого герпеса типа 1 и 2, гриппа А и В, а также вируса гепатита С).

Показания (внутри)

Вирусный гепатит С (в комбинации с *интерфероном*; см. стр. 789).

Применение для лечения РС-инфекции и геморрагической лихорадки с почечным синдромом смотри далее.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердца, печени и почек, хроническая почечная недостаточность, декомпенсированные заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, гемоглобинопатии, депрессия и суицидальные мысли в анамнезе.

Осторожно применяют при сопутствующем сахарном диабете и кетоацидозе, угнетении функции костного мозга, нарушении свертывания крови.

Не применяют во время беременности (женщины должны применять надежную контрацепцию еще в течение 4 месяцев после прекращения лечения, мужчины — 7 месяцев). Грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: утомляемость, астения, головная боль, бессонница, раздражительность, депрессия.

Другие: тошнота, артериальная гипотензия, аллергической реакции (от кожной сыпи до бронхоспазма и анафилаксии).

Контроль

Общий анализ крови через каждые 2 недели.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 3 лет в дозе 15 мг/кг/сут (800–1200 мг/сут) на 2 приема. Рекомендуемая доза больным с массой тела менее 75 кг составляет 1000 мг в сутки (2 капсулы утром и 3 капсулы вечером), более 75 кг — 1200 мг в сутки (по 3 капсулы утром и вечером).

Длительность курса комбинированной терапии с *интерфероном альфа* — 24–48 недель (для ранее не лечившихся больных — не менее 24 недель, для пациентов с вирусом генотипа 1 — 48 недель). Для больных, невосприимчивых к монотерапии *интерфероном альфа*, а также при рецидиве заболевания, длительность курса лечения составляет не менее 6 месяцев.

Средства для профилактики и лечения респираторно-синтициальной инфекции

■ Рибавирин

Веро-рибавирин (Vero-ribavirin)

Верофарм Концентрат для приготовления р-ра для инъекций 100 мг/мл: флакон 12 мл

Виразол (Virazole)

ICN Порошок лиоф. для ингаляций: флакон 6 г
Концентрат для приготовления р-ра для инъекций 100 мг/мл: флакон 12 мл

Показания

Для ингаляций: тяжелые инфекции, вызванные РС-вирусом (серологически подтвержденные), у детей.

Для внутривенного введения: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Противопоказания

Для ингаляций: гиперчувствительность.

Для внутривенного введения: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) с проведением

гемодиализа, наличие гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия).

Осторожно назначают при сопутствующем сахарном диабете и кетоацидозе, тромбоэмболии легочной артерии, заболеваниях щитовидной железы, депрессии и суицидальных мыслях в анамнезе, а также пациентам моложе 18 лет.

Не применяют во время беременности и в период лактации, пациенты репродуктивного возраста (мужчины и женщины) должны соблюдать надежную контрацепцию в течение еще 7 месяцев после окончания применения препарата.

Побочные действия

Головная боль, бессонница, астенический синдром, раздражительность, депрессия, озноб, снижение АД, брадикардия, остановка сердца, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, конъюнктивит, анорексия, тошнота, гипербилирубинемия, аллергические реакции.

При ингаляционном применении: ухудшение вентиляции, развитие бактериальной пневмонии, описано развитие пневмоторакса, *редко* — неспецифическая анемия и гемолиз.

Дозировка и применение

Ингаляционно ▶

Разводят препарат до 2 % концентрации (20 мг/мл) и проводят ингаляции (через небулайзер при проведении вспомогательной вентиляции или через маску при самостоятельном дыхании) в течение 12–18 ч/сутки в течение не менее 3 дней (максимально — 7 суток).

Не смешивают рибавирин с другими ингаляционными средствами.

У пациентов, находящихся на вспомогательной вентиляции легких, следует избегать осаждения препарата.

Внутривенно ▶

Перед применением концентрат разводят до 100 мл и вводят медленно в течение 30 минут.

Начальная нагрузочная доза у взрослых и детей составляет 33 мг/кг, через 6 ч после нее вводят по

16 мг/кг через каждые 6 ч в течение 4 дней (всего 16 доз). Через 8 ч после введения последней из этих доз вводят далее по 8 мг/кг каждые 8 ч в течение 3 дней (9 доз).

Лечение не должно превышать 14 дней.

■ Паливизумаб

Синагис (Synagis)

Abbott

Порошок для инъекций: флакон 50 и 100 мг

Моноклональные антитела, полученные по рекомбинантной технологии, связываются с протеинами РС-вируса и значительно снижают риск развития инфекции у детей.

Показания

Профилактика РС инфекции у детей высокого риска (доказана эффективность у детей с бронхопальмональной дисплазией, недоношенных [гестационный возраст ≤ 35 недель], а также гемодинамически значимой врожденной патологией сердца).

Безопасность и эффективность применения для лечения РС-инфекции не установлена.

Не назначают взрослым.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожность проявляют при острой инфекции или лихорадке, а также при тромбоцитопении (когда внутримышечные инъекции представляют опасность).

Побочные действия

Самые опасные: анафилаксия (менее 1 случая на 100 000 детей; тем не менее, необходимо иметь под рукой средства для проведения реанимации).

Другие: лихорадка, реакция в месте инъекции, *редко* — диарея, рвота, ринит, кашель, сопение, сыпь, лейкопения, нарушение печеночных тестов.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц.

Глава 92

Средства для лечения ВИЧ и оппортунистических инфекций

ВИЧ-инфекция — длительная инфекция, вызывающая прогрессирующее поражение иммунной системы с развитием в течение времени синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), на фоне которого развиваются оппортунистические инфекции.

Применяемые для лечения ВИЧ-инфекции антиретровирусные средства (см. таблицу 92–1) являются дорогостоящими и токсичными препаратами. Для их назначения требуется согласие пациента. Хотя их применение не приводит к излечению болезни, отмечено достоверное продление жизни и улучшение качества жизни.

С целью реконструкции иммунной системы наряду с антиретровирусной терапией применяют ин-

дукторы интерферона **криданимод** (неовир) и **метилглукамина акридоацетат** (циклоферон; стр. 799).

Показания для начала антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов (согласно рекомендациям ВОЗ для стран СНГ, 2004):

- ✓ IV стадия по классификации ВОЗ независимо от числа лимфоцитов CD4 (Т-хелперов).
- ✓ III стадия по классификации ВОЗ (ВИЧ-кахеция, хроническая диарея неясного генеза, длительная лихорадка неясного генеза, туберкулез легких, рецидивирующие бактериальные инфекции, рецидивирующий или персистирующий кандидоз слизистых) с использованием в качестве вспомогательного критерия число лимфоцитов CD4 менее 350/мкл.
- ✓ I и II стадии по классификации ВОЗ, если число лимфоцитов CD4 равно 200/мкл.

При определении показаний к немедленной антиретровирусной терапии при III стадии следует учитывать число лимфоцитов CD4, например, туберкулез легких возможен при любом количестве клеток

Таблица 92–1. Антиретровирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (JL Reid, PC Rubin, MR Walters, 2006, с дополнениями)

| Класс | Механизм действия / подкласс | Препараты | Побочные действия | Обычная дозировка у взрослых | |
|--|--|---|--|--|--------------------------|
| Нуклеотидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ, NRTI) | Аналоги нормальных нуклеотидов/нуклеозидов, превращаются в активную форму (трифосфаты) и вступают во взаимодействие с РНК-зависимой ДНК-полимеразой, ограничивая синтез ДНК и подавляя репликацию вируса | | Лактат-ацидоз, чаще при использовании AZT, ddl и ddC | | |
| | | <i>Нуклеотидные аналоги тимидина</i> | Зидовудин, или цитовудин (ZDV), или азитотимидин (AZT) | Анемия, нейтропения | По 300 мг 2 раза в день |
| | | | Ставудин (d4T) | Периферическая нейропатия, панкреатит, липоатрофия | По 40 мг 2 раза в день |
| | | <i>Нетимидиновые нуклеотидные аналоги</i> | Диданозин (ddl) | Панкреатит, периферическая нейропатия | 400 мг 1 раз в день |
| | | | Зальцитабин (ddC) | Периферическая нейропатия | По 0,75 мг 3 раза в день |
| | | | Ламивудин (3TC) | Минимальны | 300 мг 1 раз в день |
| | | | Абакавир | Реакции гиперчувствительности, лихорадка, сыпь, расстройство ЖКТ, одышка | По 300 мг 2 раза в день |
| | | <i>Нуклеозидные аналоги</i> | Тенофовир | Минимальны | 245 мг 1 раз в день |
| | | | Эмтрицитабин | Минимальны | 200 мг 1 раз в день |

| Класс | Механизм действия / подкласс | Препараты | Побочные действия | Обычная дозировка у взрослых |
|---|--|-------------------------------|---|---|
| Ингибиторы протеазы (ИП, PI) | Связывают активные места вирусных протеаз ВИЧ-1, необходимых для созревания белков вирусов | | Липодистрофия с гипергликемией, перераспределением жира и гиперлипидемией, гепатит | |
| | | Индинавир | Нарушение функции ЖКТ, доброкачественное повышение неконъюгированного билирубина | По 800 мг 3 раза в день |
| | | Нелфинавир | Диарея | По 1250 мг 2 раза в день |
| | | Ритонавир | Нарушение функции ЖКТ | По 600 мг 2 раза в день |
| | | Саквинавир (Инвираза) | Нарушение функции ЖКТ | По 1000 мг 2 раза в день (с ритонавиром) |
| | | Ампренавир | Нарушение функции ЖКТ, сыпь, парестезии во рту | По 1200 мг 2 раза в день |
| | | Лопинавир/ритонавир (Калетра) | Нарушение функции ЖКТ | По 3 капсулы 2 раза в день |
| | | Атазанавир | Доброкачественное повышение неконъюгированного билирубина, нарушение функции ЖКТ, удлинение интервала QT на ЭКГ | 400 мг 1 раз в день |
| | | Фосампренавир | Сыпь | По 1400 мг 2 раза в день |
| Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ, NNRTI) | Связываются с гидрофобным участком обратной транскриптазы ВИЧ-1 и блокируют полимеризацию вирусной ДНК. Не активны в отношении ВИЧ-2 | | | |
| | | Ифаверенц | Расстройство сна, необычные сновидения, сыпь, гепатит | 600 мг 1 раз в день |
| | | Невирепин | Сыпь, гепатит | 200 мг 1 раз в день в течение 14 суток, затем по 200 мг 2 раза в день |
| Ингибиторы слияния мембран | Препятствуют слиянию мембраны ВИЧ с клеточной мембраной, препятствуя вхождению вируса в клетки-мишени | Энфувиртид | Реакции в месте введения, бактериальная пневмония | По 90 мг 2 раза в день подкожно |

CD4, а другие критерии начала терапии (длительная лихорадка, диарея) могут быть не связаны с ВИЧ-инфекцией.

Вопрос о начале терапии в I–II стадиях заболевания при числе лимфоцитов CD4 более 200/мкл окончательно не решен.

Считают, что у большинства пациентов сочетание двух лекарственных средств из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы недоста-

точно эффективно. Не рекомендуют проводить монотерапию и сочетать лекарственные средства с однонаправленной токсичностью. Принятая в настоящее время **высоко активная антиретровирусная терапия** (Highly active antiretroviral therapy, HAART) подразумевает применение стандартных комбинаций антиретровирусных средств, способные контролировать вирусную репликацию и предупреждать развитие лекарственной устойчивости.

Назначают следующие комбинации антиретровирусных средств:

- 3 препарата НИОТ
- 2 НИОТ + 1–2 ИП
- 2 НИОТ + 1 ННИОТ
- НИОТ + ННИОТ + ИП

Комбинированные препараты для лечения ВИЧ-инфекции смотри таблицу 92–2.

Эмпирический выбор препаратов для антиретровирусной терапии часто отличается от того, который основан на результатах тестов на устойчивость к антиретровирусным средствам (например, на результатах генотипирования). У пациентов, получающих антиретровирусную терапию согласно результатам генотипирования, отмечены лучшие результаты лечения. Для достижения эффекта необходимо также жесткое следование режиму дозирования и приема препаратов (в отличие от других хронических инфекций, для которых соблюдение режима на 80 % является уже приемлемым, для ВИЧ-инфекции необходима 95–100 % приверженность лечению).

Таблица 92–2. Комбинированные препараты для лечения ВИЧ-инфекции

| Препарат, производитель | Состав | Дозировка |
|--|-------------------------------|---------------|
| Атрипла (Atripla) <i>Bristol Myers Squibb / Gilead</i> | Ифавиренц, 600 мг | По 1 таблетке |
| | Эмтрицитабин, 200 мг | 1 раз в день |
| | Тенофовир дизопроксил, 300 мг | |
| Комбивир (Combivir) <i>Glaxo</i> | Зидовудин, 300 мг | По 1 таблетке |
| | Ламивудин, 150 мг | 2 раза в день |
| Тризивир (Trizivir) <i>Glaxo</i> | Зидовудин, 300 мг | По 1 таблетке |
| | Ламивудин, 150 мг | 2 раза в день |
| | Абакавир, 300 мг | |
| Трувада (Truvada) <i>Gilead</i> | Эмтрицитабин, 200 мг | По 1 таблетке |
| | Тенофовир дизопроксил, 300 мг | 1 раз в день |
| | | |
| Эпзиком (Epzicom) <i>Glaxo</i> | Ламивудин, 300 мг | По 1 таблетке |
| | Абакавир, 600 мг | 1 раз в день |

Так как в комбинированных препаратах содержатся фиксированные дозы, не рекомендуют применять их у детей (ограничения возраста индивидуальны для каждого препарата), у пациентов с массой тела меньше 50 кг и при нарушении функции почек.

Лечение считают неэффективным при прогрессировании клинической симптоматики и невозможности достичь желаемого снижения вирусной нагрузки. Причины неэффективности терапии включают первоначальную устойчивость вируса к одному или нескольким препаратам; изменение метаболизма лекарства; взаимодействие между некоторыми препаратами и несоблюдение большими режима их приема.

Замену антиретровирусного средства осуществляют в нескольких ситуациях. Если лечение эффективно (наблюдается снижение вирусной нагрузки), но отмечена непереносимость препарата, можно заме-

нить его на препарат этого же класса. Если проводимая терапия оказалась неэффективной, нужно подумать о полной замене схемы лечения. Однако из-за перекрестной устойчивости к препаратам одного класса выбор нового режима может быть затруднен.

Вопрос о продолжительности лечения при первичной ВИЧ-инфекции до сих пор является спорным. Одни специалисты рекомендуют проводить терапию неопределенное время, другие — в течение 1 года, а затем продолжить ее в зависимости от результатов лабораторных исследований.

В свете фактов, что вирус иммунодефицита человека не может быть полностью элиминирован известными лекарственными препаратами и пациентам предстоит длительная терапия, могут быть целесообразны короткие перерывы в антиретровирусной терапии. В пользу метода **структурированной прерывистой терапии** говорит ее более низкая стоимость, меньшая токсичность и снижение количества принимаемых препаратов, а также способность с помощью данной методики контролировать ВИЧ-инфекцию. По предварительным данным, после краткого перерыва в лечении отмечено увеличение вирусной нагрузки, однако затем она снова уменьшается до неопределяемого уровня.

Кандидатами для проведения прерывистой терапии являются пациенты, у которых отмечено подавление вируса до неопределяемого уровня. Проведенные исследования показали, что структурированная прерывистая терапия может уменьшить длительность приема антивирусных средств. Однако в настоящее время для оценки вероятности развития лекарственной устойчивости и результатов применения данного метода необходимы дальнейшие исследования.

Побочные действия антиретровирусных средств

Нуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы: лактацидоз, гепатоспленомегалия тяжелой степени с жировым перерождением печени (*редко*). К факторам риска относят женский пол, ожирение и длительный прием НИОТ. Ранние симптомы данного осложнения представлены неспецифическими жалобами со стороны ЖКТ и иногда одышкой. Возможно, данное осложнение связано с нарушением лекарственными средствами функции митохондрий.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут вызвать кожные симптомы от сыпи до синдрома Стивенса–Джонсона (есть сообщения о летальных исходах).

Ингибиторы протеазы: липодистрофия (включая перераспределение жира), гиперлипидемия и инсулинорезистентность. Перераспределение жира проявлялось ожирением центрального и периферического генеза, отложением жира в области шеи и спины, иногда описываемое как «горб бизона», зао-

стрием черт лица и увеличением груди. Изменение уровня триглицеридов и/или холестерина может наблюдаться и вне зависимости от перераспределения жира. Данные изменения могут обнаруживаться при приеме любого препарата из класса ингибиторов протеазы, но чаще отмечены при приеме **ритонавира**. Во время приема ингибиторов протеазы следует контролировать содержание триглицеридов и холестерина в плазме крови. У некоторых пациентов описаны случаи раннего развития ИБС, атеросклероза мозговых артерий и желчнокаменной болезни. Возможно также развитие сахарного диабета, диабетического кетоацидоза и ухудшение течения уже имеющегося диабета. Обычно стараются лечить данное осложнение без отмены ингибиторов протеазы. Перераспределение жира и патологию обмена липидов корректируют с помощью лекарственных средств (**гемфиброзила, ниацина**; см. стр. 317, 318) и диетотерапии.

Гипогонадизм — распространенная проблема при ВИЧ-инфекции. Он может развиваться еще до начала антиретровирусной терапии, чаще встречается у пациентов при длительно существующем заболевании и, по-видимому, является следствием атрофии половых желез и гормональной перестройки.

Иногда у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне проведения высокоактивной антиретровирусной терапии развивается некроз головки бедренной кости (в 40–60 % случаев — двусторонний), иногда — другой локализации (некроз головки плечевой кости и другие). Генез данного осложнения остается неясным; возможно, он связан с приемом тестостерона и стероидов.

Химиофилактика ВИЧ-инфекции

Профилактика профессионального заражения. Сразу после контакта с кровью и другими биологическими жидкостями следует оценить риск заражения ВИЧ-инфекцией и провести экспресс-тестирование пациента, с биологическими жидкостями которого контактировал медицинский работник (на это требуется согласие пациента; кроме

того, при обследовании необходимо соблюдать конфиденциальность).

При отрицательном результате экспресс-теста пациента на ВИЧ медицинский работник в медикаментозной профилактике ВИЧ не нуждается.

Если у медицинского работника результат экспресс-теста отрицательный, а у пациента — положительный, медицинскому работнику назначают четырехнедельный курс антиретровирусной терапии (если тестирование пациента на ВИЧ невозможно, пациента условно считают ВИЧ-инфицированным). Через 1, 3 и 6 месяцев после контакта повторяют тестирование на ВИЧ. Если за этот период у медицинского работника произошла сероконверсия, его направляют к специалисту для длительного лечения ВИЧ-инфекции, если в указанные сроки сероконверсии не произошло, медицинскому работнику сообщают, что ВИЧ-инфекции у него нет.

Весь срок до 6 месяцев медицинский работник при половых контактах должен использовать презерватив.

Антиретровирусную терапию для профилактики профессионального заражения необходимо начинать как можно раньше (лучше в первые 2 ч после контакта, но не позже 72 ч). Обычно назначают одну из схем высокоактивной антиретровирусной терапии в составе трех препаратов (см. таблицу 92–3). При контакте с заведомо ВИЧ-инфицированным пациентом необходимо выяснить, какие препараты он принимал.

Передача ВИЧ-инфекции от матери к плоду. Лечение ВИЧ-инфекции во время беременности имеет цель снизить токсическое влияние антиретровирусных препаратов на плод, уменьшить вирусную нагрузку и прогрессирование заболевания у матери и снизить риск передачи ВИЧ от матери ребенку. На вероятность инфицирования влияют стадия заболевания у матери и путь передачи. При родоразрешении путем кесарева сечения риск инфицирования ребенка значительно снижен (если вирусная нагрузка менее 1000/мл, полагают, что роды можно вести через естественные родовые пути).

Таблица 92–3. Антиретровирусная терапия для профилактики профессионального заражения ВИЧ (Рекомендации ВОЗ для стран СНГ, 2004)

| | 1-й препарат | 2-й препарат | 3-й препарат |
|--------------------------|--|---|--|
| Препараты первого ряда | Зидовудин внутрь по 300 мг 2 раза в сутки ¹ | Ламивудин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки ¹ | Нелфинавир внутрь по 750 мг 3 раза в сутки |
| Альтернативные препараты | Ставудин внутрь по 40 мг 2 раза в сутки (при массе тела менее 60 кг — по 20 мг 2 раза в сутки) | Диданозин внутрь 400 мг 1 раз в сутки (при массе тела менее 60 кг — 250 мг 1 раз в сутки) | или Нелфинавир внутрь по 1250 мг 2 раза в сутки или Лопинавир/ритонавир внутрь 400/100 мг 2 раза в сутки или Саквинавир/ритонавир внутрь 1000/100 мг 2 раза в сутки |

¹Комбинированный препарат зидовудин + ламивудин — **Комбизив** (см. стр. 733).

• Назначения женщине.

- ✓ Если женщина не получала лечение по поводу ВИЧ и оно ей не показано, с целью профилактики передачи инфекции от матери ребенку с 28-й недели беременности ей назначают тройную терапию (например, зидовудин + ламивудин + саквинавир/ритонавир; если саквинавир/ритонавир недоступен и женщина не больна туберкулезом, в качестве третьего препарата используют нелфинавир). После родов женщина может прекратить лечение, ребенку проводят стандартную терапию зидовудином и/или невирапином (см. ниже).
- ✓ При непереносимости или недоступности тройной терапии с 28-й недели проводят монотерапию зидовудином (в этом случае в начале родов рекомендуют дополнительно однократный прием невирапина) или с 36-й недели беременности назначают комбинацию зидовудина и ламивудина.
- ✓ Если женщине показано лечение ВИЧ, но она его не получала, со II триместра в качестве тройной терапии ей назначают зидовудин (или ставудин) + ламивудин + невирапин (при проявлении токсичности невирапина его заменяют одним из ингибиторов протеаз или проводят монотерапию зидовудином).
- ✓ Если женщина получала лечение ВИЧ, рекомендуют продолжить прием прежней схемы: в I триместре лечение не менять, во II–III триместрах если женщина получает ифавиренц, его заменяют на невирапин или ингибиторы протеазы. Избегают комбинации зидовудина и диданозина.
- ✓ Если женщина поступила в роды с установленным диагнозом ВИЧ или с положительным экспресс-тестом на ВИЧ, ей назначают невирапин однократно.

• Назначения новорожденному.

- ✓ Новорожденным от ВИЧ-инфицированной матери назначают зидовудин 4 мг/кг внутрь каждые 12 ч в течение 1 недели (если мать до родов получала профилактическое лечение менее 4 недель, длительность приема зидовудина увеличивают до 4 недель) и/или невирапин 2 мг/кг внутрь однократно.
- ✓ Если женщина с 36 недель беременности принимала зидовудин + ламивудин, новорожденному назначают зидовудин 4 мг/кг + ламивудин 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 недели (если мать до родов получала профилактическое лечение меньше 4 недель, длительность приема зидовудина увеличивают до 4 недель).
- ✓ Если женщина поступила в роды, ребенку после рождения назначают зидовудин + невирапин (если женщина приняла дозу невирапина менее чем за 2 ч до родов, невирапин

новорожденному назначают дважды: сразу после рождения и через 72 ч).

- **В период лактации** следует предупредить мать о риске передачи ВИЧ с молоком и перевести новорожденного на искусственное вскармливание.

Вопрос о применении в качестве химиопрофилактики комбинации других антиретровирусных препаратов и зидовудина решается индивидуально.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

■ Зидовудин (ZDT, азидотимидин, AZT)

| | |
|-------------------------------------|---|
| Азидотимидин (Azidothymidin) | Капсулы 100 мг |
| <i>Биофарма</i> | |
| Зидо-Эйч (Zido-H) | Таблетки 300 мг |
| <i>Hetero Drug</i> | |
| Зидовирин (Zidovirine) | Капсулы 100 мг |
| <i>Верофарм</i> | |
| Зидовудин (Zidovudine) | Капсулы 100 мг |
| <i>Многие производители</i> | |
| Ретровир (Retrovir) | Капсулы 100 мг |
| <i>Glaxo</i> | Таблетки 300 мг |
| | Сироп 50 мг/мл флакон 200 мл и 10 мг/мл флакон 200 мл |
| | Р-р для инфузии 200 мг/флакон 20 мл |
| Тимазид (Thymazide) | Капсулы 100 и 200 мг |
| <i>AZT</i> | 1 % р-р для инфузии: флакон 20 мл |

1-й препарат, предложенный для лечения ВИЧ-инфекции (в 1984 году). Тимидиновый аналог, угнетает РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) вируса иммунодефицита человека, нарушая таким образом вирусную репликацию.

Входит в состав комбинированных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (см. таблицу 92–2).

Показания

ВИЧ-инфекция — лечение (в составе комбинированной терапии) и профилактика, в т. ч. у детей от ВИЧ-инфицированных матерей и при опасности парентерального заражения.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно используют при нарушении функции почек и печени (в т. ч. при хроническом гепатите и циррозе), у пациентов с угнетением функции костного мозга (нейтрофилы менее 1000/мм³; гемоглобин менее 95 г/л), а также у пожилых.

Во время беременности применяют только в случае явной необходимости, в период лактации следует прекратить кормление грудью.

Побочные действия

Чаще и в более выраженной форме возникают в начале лечения у пациентов с прогрессирующим течением инфекционного процесса:

Со стороны крови (самые частые): анемия (развивается через 2–4 недели), гранулоцитопения (через 6–8 недель), чаще у пациентов с уже сниженной регенерацией костного мозга, при длительном курсе лечения или при применении высоких доз препарата. Риск нейтропении выше при дефиците витамина В₁₂. При выраженном угнетении функции костного мозга препарат отменяют.

Другие: лактацидоз и выраженная гепатомегалия; панкреатит; анафилаксия, васкулит; судороги, миалгия, миозит, головная боль; тошнота; бессонница.

Контроль

Общий анализ крови и тромбоциты 1 раз в 2 недели в первые 3 месяца лечения, затем ежемесячно; печеночные функциональные пробы; обычный для ВИЧ-инфекции контроль числа лимфоцитов; выявление оппортунистических инфекций.

При снижении уровня гемоглобина менее 75 г/л (у взрослых) или менее 80 г/л (у детей), числа нейтрофилов менее 750/мм³ (у взрослых) или менее 500/мм³ (у детей), а также при прогрессирующей почечной недостаточности препарат отменяют.

Взаимодействие с другими препаратами

Риск токсического действия на кровь выше при одновременном приеме с *ганцикловиром*, *интерфероном альфа* и другими цитотоксическими препаратами (*дапсоном*, *флуцитозином*, *винкристином*, *винбластином*, *доксорубицином*).

Флуконазол, *метадон*, *нелфинавир*, *ритонавир*, *триметоприм*, *сульфаметоксазол*, *вальпроевая кислота* и *пробенецид* повышают концентрацию зидовудина (дозу при этом не меняют).

Одновременное назначение с *фенитоином* может изменить концентрацию обоих препаратов.

Рибавирин может противодействовать антивирусным эффектам зидовудина.

Ацикловир может повысить риск нейротоксичности.

Дозировка и применение**Внутрь**

В настоящее время рекомендуемые дозы составляют для взрослых 500–600 мг/сут на 2–3 приема, для детей старше 3 месяцев — 360–480 мг/м²/сут на 3–4 приема. Максимальная доза — по 200 мг каждые 6 ч.

Дозировку зидовудина для химиопрофилактики см. выше.

Парентерально

При временной невозможности приема зидовудина внутрь вводят внутривенно медленно (в течение 1 ч) взрослым по 1–2 мг/кг через каждые 4 ч (соответствует дозе внутрь по 1,5–3 мг/кг через каждые

4 ч). Длительность внутривенной терапии обычно не превышает 2 недель.

Доза для детей составляет по 80–160 мг/м² через каждые 6 ч (соответствует дозе внутрь по 120 мг/м² через каждые 6 ч).

■ Ставудин (d4T)**Актастав (Actastav)**

Emcure Капсулы 30 и 40 мг

Веро-ставудин (Vero-stavudine)

Верофарм Капсулы 30 мг

Зерит (Zerit)

Bristol-Myers Капсулы 15, 20, 30 и 40 мг

Squibb Порошок для приема внутрь в виде суспензии 1 мг/мл: флакон 260 мл

Стар (Stag)

Hetero Drug Капсулы 30 и 40 мг

Тимидиновый нуклеозидный аналог. Тормозит активность обратной транскриптазы ВИЧ; подавляет синтез вирусной ДНК, вызывая ограничение ДНК-цепи; блокирует также клеточную ДНК-полимеразу и снижает синтез митохондриальной ДНК.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии), в т. ч. после терапии *зидовудином*.

Не назначают одновременно с *зидовудином* из-за конкурентного взаимодействия.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно используют у больных с выраженным нарушением функции печени и почек, при наличии панкреатита в анамнезе, при нарушении функции надпочечников и гипофиза.

Во время беременности применяют только в случае явной необходимости; в период лактации следует прекратить кормление грудью.

Побочные действия

Периферическая нейропатия (у 19–24 %), обычно обратимая после отмены препарата; при исчезновении симптомов решают вопрос о возобновлении терапии меньшими дозами.

Возможны также лактацидоз и выраженная гепатомегалия; повышение печеночных функциональных проб (зависит от дозы), панкреатит (возможно, смертельный), а также миалгия, артралгия, анемия и кожная сыпь.

Контроль

Клиренс креатинина; печеночные функциональные пробы.

Взаимодействие с другими препаратами

Диданозин повышает риск поражения печени и развития панкреатита, а во время беременности

повышает риск развития лактацидоза (одновременного применения избегают).

Доксорубин может уменьшить клинический эффект ставудина.

Нейротоксичные препараты повышают риск поражения нервной системы.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

У пациентов с весом более 60 кг доза составляет по 40 мг 2 раза в день, с массой тела менее 60 кг — по 30 мг 2 раза в день, у детей с массой тела менее 30 кг — по 1 мг/кг 2 раза в день.

При появлении признаков периферической нейропатии или повышении печеночных функциональных проб дозу уменьшают вдвое.

Дозировку при хронической почечной недостаточности см. таблицу 92–4.

Таблица 92–4. Дозировка ставудина при ХПН

| Клиренс креатинина, мл/мин | Пациенты с массой тела более 65 кг | Пациенты с массой тела менее 65 кг |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| более 50 | Обычная | Обычная |
| 26–50 | 20 мг 2 раза в день | 15 мг 2 раза в день |
| менее 25 | 20 мг 1 раз в день | 15 мг 1 раз в день |

■ Фосфазид

Никавир (Nikavir)

АЗТ

Таблетки 200 и 400 мг

Производное азидотимидина, обладает меньшей токсичностью и большей продолжительностью действия. Тормозит репликацию ретровирусов, в т. ч. ВИЧ и вирусного гепатита В. Оказывает антибактериальное действие в отношении *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, активен также в отношении грибов *Candida albicans*.

Показания

ВИЧ-инфекция: лечение (в составе комбинированной терапии; не назначают одновременно с *диданозином* и *ставудином*) и профилактика.

Возможно применение при остром вирусном гепатите В.

Противопоказания

Не назначают при уровне гемоглобина менее 50 г/л, количестве нейтрофилов менее 500/мм³, тромбоцитов менее 25 000/мм³, повышении активности печеночных ферментов и креатинина более, чем в 5 раз.

Не применяют в первые 14 недель беременности (после 14 недель назначают по строгим показаниям) и в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, тошнота, рвота, *редко* — диарея.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 600–1200 мг/сутки на 2 приема, детям — по 10–20 мг/кг/сутки на 2 приема. При выраженных побочных действиях суточную дозу снижают: взрослым — до 400 мг, детям — до 5 мг/кг.

Для профилактики профессионального заражения назначают по 600 мг 2 раза в день в течение 4 недель (первый прием не позже 72 ч после возможного инфицирования).

■ Диданозин (ddi)

Видекс (Videx)

Bristol-Myers Squibb

Капсулы 125, 200, 250 и 400 мг

Таблетки жевательные или для

приготовления суспензии внутрь 100 мг

Порошок для приема внутрь: флакон 2 и 4 г

Нуклеозидный аналог дезоксиаденозина; включается в состав вирусной ДНК, ограничивает цепь и, таким образом, препятствует вирусной репликации. Кроме того, подавляет активность ВИЧ-РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы).

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, при наличии панкреатита и периферической нейропатии в анамнезе, при подагре, а также застойной сердечной недостаточности и артериальной гипертензии (когда требуется ограничение поступления натрия).

Во время беременности применяют только в случае явной необходимости. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Диарея, сыпь, зуд, головная боль, депигментация сетчатки (имеются сообщения о ее развитии у больных детей), гиперурикемия. Возможны общие для всей группы препаратов лактацидоз, гепатомегалия и печеночная недостаточность, возможно, смертельная.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Панкреатит: иногда смертельный; препарат повышает уровень амилазы, вызывает боли в животе. Риск выше у пациентов с наличием в анамнезе панкреатита, при прогрессирующей стадии ВИЧ-инфекции, а также при применении обычных доз на фоне патологии почек.

Периферическая нейропатия: возможно, связана с дозой; чаще проявляется у пациентов с наличием в анамнезе нейропатии или принимавших нейротоксические препараты.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают назначения вместе с потенциально нейротоксичными и панкреатотоксичными препаратами (*пентамидином*, *алкоголем*).

Ганцикловир резко повышает концентрацию диданозина в крови и его токсичность.

Пища снижает всасывание диданозина.

Буферная форма диданозина уменьшает всасывание *азоловых противогрибковых препаратов*, *дапсона* (дапсон принимают за 2 ч до диданозина), *индинавира*, *фторхинолонов* (диданозин принимают через 6 ч до или через 2 ч после приема фторхинолонов) и *тетрациклина* при одновременном приеме.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Капсулы принимают в дозе 400 мг/сут (при массе тела 60 кг и выше) или 250 мг/сут (при массе тела менее 60 кг) на 1 прием.

Таблетки принимают в той же суточной дозе на 1–2 приема.

Новорожденным и детям назначают детский порошок. У детей в возрасте до 8 месяцев суточная доза составляет 100 мг/м²/сут 2 раза в день с интервалом 12 ч, у детей старше 8 месяцев — 120 мг/м²/сут 2 раза в сутки с интервалом 12 ч.

Дозу уменьшают при нарушении функции печени, при концентрации креатинина менее 133 мкмоль/л или клиренсе креатинина менее 60 мл/мин.

■ Зальцитабин (ddC)**Замицит (Zamicit)**

Белмедпрепараты Таблетки 0,375 и 0,75 мг

Хивид (Hivid)

Roche Таблетки 0,375 и 0,75 мг

Синтетический пиримидиновый нуклеозидный аналог. В клетках под воздействием ферментов превращается в активный метаболит и служит в качестве альтернативного субстрата для ВИЧ-обратной транскриптазы и подавляет репликацию ВИЧ-1 и синтез вирусной ДНК.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность; развитие тяжелой и сохраняющейся периферической нейропатии.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, хроническом алкоголизме, наличии панкреатита, периферической нейропатии, а также застойной сердечной недостаточности в анамнезе.

Избегают одновременного назначения других потенциально нейротоксичных препаратов (*диданозина*, *рибавирина*, *изониазида*, *этионамида*,

хлорамфеникола, *метронидазола*, *нитрофурантоина*, *винкристина*, *цисплатина*, *гидралазина*, *фенитоина*, *дисульфирама*), других препаратов с потенциально токсическим действием на поджелудочную железу (*пентамидина*); препаратов, способных замедлить почечный клиренс зальцитабина (*амфотерицина*, *фоскарнета*, *аминогликозидов*).

Беременным назначают по строгим показаниям, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Риск выше у пациентов со сниженным числом лимфоцитов.

Периферическая нейропатия (22–35 %): потеря сенсомоторной чувствительности, жгучая дизестезия или острая стреляющая боль, иногда сохраняющаяся после отмены препарата.

Панкреатит: от потенциально смертельного до бессимптомного повышения амилазы.

Возможны также лактацидоз и гепатомегалия; изъязвление полости рта и пищевода; кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность; анафилаксия.

Контроль

Исходно и периодически общий анализ крови, биохимический анализ крови, амилаза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 13 лет по 0,75 мг через каждые 8 ч. При клиренсе креатинина менее 40 мл/мин удлиняют интервал между приемами до 2 раз в день, менее 10 мл/мин — до 1 раза в день.

Детям младше 13 лет назначают по 0,005–0,01 мг/кг/сутки на прием через каждые 8 ч.

■ Ламивудин (ЗТС)**Зеффикс (Zeffix)**

Glaxo

Таблетки 100 мг
Р-р внутрь 25 мг/5 мл: флакон 240 мл

Эпивир (EpiVir)

Glaxo

Таблетки 150 мг
Р-р внутрь 10 мг/мл: флакон 240 мл

Синтетический нуклеозидный аналог, после превращения в активное вещество ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и подавляет репликацию вируса. Активен также в отношении вируса гепатита В: замедляет прогрессирование цирроза печени и снижает риск развития первичного рака печени (к недостаткам относят риск мутации вируса гепатита В и прогрессирование инфекции).

Входит в состав комбинированных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (см. таблицу 92–2).

Показания

- *Эпивир*: ВИЧ-инфекция: лечение (в составе комбинированной терапии) и профилактика, в т. ч. у детей от ВИЧ-инфицированных матерей и при опасности парентерального заражения.
- *Зеффикс*: хронический вирусный гепатит В (у пациентов старше 16 лет) на фоне репликации вируса. Не снижает риск передачи вируса гепатита В другим людям.

При сочетании инфекции ВИЧ и вирусного гепатита В используют схему для лечения ВИЧ.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, угнетении функции костного мозга.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Головная боль, усталость, нарушение сна, депрессия, тошнота, диарея, рвота, боли в животе, нейропатия, кашель, миалгия, артралгия, лихорадка, кожные высыпания, нейтропения, повышение трансаминаз.

При лечении вирусного гепатита В после отмены препарата возможно обострение течения заболевания.

Взаимодействие с другими препаратами

Триметоприм повышает концентрацию в крови ламивудина (избегают одновременного назначения ко-тримоксазола в высоких дозах).

Дозировка и применение

Внутри ▶

При ВИЧ-инфекции назначают взрослым 300 мг/сутки на 1–2 приема. У детей в возрасте от 1 недели до 3 месяцев доза составляет по 2 мг/кг 2 раза в день, старше 3 месяцев — по 4 мг/кг 2 раза в день (не более 300 мг/сутки).

При вирусном гепатите В пациентам старше 16 лет назначают по 100 мг 1 раз в день. Длительность лечения определяют индивидуально (требуется длительный прием в течение нескольких лет).

При почечной недостаточности дозу уменьшают.

■ Абакавир**Зиаген (Ziagen)**

Glaxo

Таблетки 300 мг

Р-р внутрь 100 мг/5 мл: флакон 240 мл

Ингибитор обратной транскриптазы, обладает избирательной активностью в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1, устойчивые к зидовудину, ламивудину, зальцитабину, диданозину и невирапину. Проникает через гематоэнцефалический барьер и снижает уровень РНК ВИЧ-1 в ликворе.

Входит в состав комбинированных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (см. таблицу 92–2).

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают детям до 3 месяцев.

Побочные действия

Непереносимость: обычно развивается в первые 6 недель лечения и проявляется лихорадкой, тошнотой и рвотой, диареей, сыпью, сонливостью и общим недомоганием. Возможны также миолиз (редко), миалгия и артралгия, отеки, одышка, боли в грудной клетке, кашель, головная боль, парестезии. Изменения лабораторных показателей включают в себя повышение активности печеночных ферментов и креатинфосфокиназы, креатинина, лимфопению. Реакции непереносимости могут включать в себя также развитие острой почечной недостаточности и анафилактический шок.

Побочные действия, не требующие отмены препарата:

- ✓ *со стороны ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея и снижение аппетита.
- ✓ *со стороны ЦНС*: головная боль, сонливость, быстрая утомляемость.
- ✓ *другие*: лихорадка, сыпь (без системных проявлений).

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 300 мг 2 раза в день, детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет — по 8 мг/кг 2 раза в день (не более 600 мг/сутки).

При почечной недостаточности менять дозу нет необходимости.

■ Тенофовир**Вирид (Viread)**

Gilead

Таблетки 245 мг

Нуклеотидный аналог, оказывает действие, сходное с действием нуклеозидных аналогов.

Входит в состав комбинированных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (см. таблицу 92–2).

Показания

- ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии; изучена эффективность комбинаций тенофо-

вир + ламивудин + ифавиренц и тенофовир + эмтрицитабин/ритонавир + ифавиренц, а также добавления тенофовира к уже проводимой комбинированной терапии при неэффективности лечения).

- Хронический вирусный гепатит В.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Во время беременности назначают по строгим показаниям, грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Диарея, тошнота, рвота, метеоризм, гипофосфатемия.

Контроль

Функция почек через каждые 4 недели (еженедельно при одновременном назначении других нефротоксичных препаратов).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет по 245 мг 1 раз в день.

■ Эмтрицитабин

Эмтрива (Emtriva)

Gilead

Капсулы 200 мг
Р-р для приема внутрь 10 мг/мл
флакон

Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы — синтетический аналог нуклеозида цитидина. Входит в состав комбинированных средств для лечения ВИЧ-инфекции (см. таблицу 92–2).

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии; изучена эффективность комбинаций эмтрицитабин + тенофовир + ифавиренц и эмтрицитабин + диданозин + ифавиренц).

Описано применение при вирусном гепатите В.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: головная боль, расстройство сна, психическая депрессия, парестезии, головокружение, нейропатия.

Со стороны кожи: сыпь, гиперпигментация.

Со стороны органов дыхания: ринит, средний отит, кашель, пневмония.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота и рвота, диспепсия, гепатотоксичность.

Со стороны системы крови: анемия, снижение содержания нейтрофилов, повышение КФК, АЛТ, активности амилазы в крови.

Другие: астения, боли в животе, миалгия и артралгия, лактат-ацидоз.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 200 мг 1 раз в сутки, детям старше 3 месяцев — 200 мг 1 раз в сутки при массе тела свыше 33 кг в виде капсул или 6 мг/кг в виде раствора (максимально 240 мг, или 24 мл) 1 раз в сутки. У детей в возрасте до 3 месяцев доза составляет 3 мг/кг 1 раз в сутки.

Ингибиторы протеазы

Ингибиторы ВИЧ-протеазы препятствуют расщеплению вирусных полипротеинов, в результате образуются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток. Не обладают перекрестной устойчивостью с другими антиретровирусными средствами.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии).

Побочные действия

Общими для всех ингибиторов протеаз побочными действиями являются желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени, панкреатит, нарушение кроветворения (включая анемию, нейтропению и тромбоцитопению), парестезии и другие нарушения со стороны нервной системы, сыпь, зуд и другие кожные проявления (включая синдром Стивенса-Джонсона), а также нарушение обмена, которое включает нарушение липидного обмена и инсулинорезистентность. Во время лечения следует контролировать содержание триглицеридов и холестерина в плазме крови. Возможны гипергликемия, развитие сахарного диабета, диабетический кетоацидоз и ухудшение течения уже имеющегося диабета.

Взаимодействие с другими препаратами

Особенности метаболизма определяют возможность взаимодействия ингибиторов протеаз со многими препаратами (см. ниже при описании каждого препарата).

■ Индинавир

Криксиван (Crixivan)

Merck

Капсулы 200 и 400 мг

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Таблица 92–5. Взаимодействие индинавира с другими лекарственными средствами

| Лекарственные средства, чью концентрацию в крови может повысить индинавир (возможно усиление токсичности) | Лекарственные средства, которые снижают концентрацию индинавира в крови (возможно снижение клинической эффективности) |
|---|---|
| Алпразолам и мидазолам ¹ | Дексаметазон |
| Астемизол и терфенадин ¹ | Карбамазепин |
| Пимозид ¹ | Фенитоин |
| Силденафил (виагра; начальную дозу снижают вдвое) | Фенобарбитал |
| Симвастатин ¹ (при применении аторвастатина повышен риск развития миопатии) | Рифампицин ¹ |
| Тиоридазин | |
| Толтеродин ¹ | |
| Цизаприд ¹ | |
| Элетриптан ¹ | |

¹Избегают одновременного применения с индинавиром.

Осторожно назначают при сопутствующем сахарном диабете и гемофилии.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей младше 4 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: ксеростомия, афтозный стоматит, хейлит, глоссит, нарушение вкуса, диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, *редко* — рвота, холестатический гепатит, повышение активности трансаминаз в крови, гипербилирубинемия.

Со стороны нервной системы: астения, нарушение сна, головная боль, ажитация, тревога, нервозность, депрессия, парестезии, периферическая нейропатия.

Со стороны выделительной системы: нефролтиаз (риск выше у пожилых, следует соблюдать достаточную гидратацию), интерстициальный нефрит, дизурия, гематурия, кристаллурия, протеинурия, пиурия (у детей).

Другие: гриппоподобный синдром, миалгия, артралгия, сухость кожи, гиперпигментация, алопеция, гипергликемия, кетоацидоз.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие индинавира с другими лекарственными средствами представлено в таблице 92–5.

При одновременном применении *рифабутина* отмечается повышение концентрации рифабутина (дозу снижают) и снижение концентрации индинавира (дозу повышают).

Противогрибковые препараты группы азолов (*итраконазол*, *кетоконазол*) повышают концентрацию индинавира в крови (дозу снижают).

При одновременном применении *алкалоидов спорыньи* возможно развитие приступа эрготизма.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 800 мг через каждые 8 ч. Принимают за 1 ч до или через 2 ч после еды (можно принимать сразу после приема легкой пищи).

При нарушении функции печени, нефролтиазе и одновременном приеме **кетоконазола** доза составляет по 600 мг 3 раза в день.

При одновременном приеме с рифабутином назначают индинавир по 1 г 3 раза в день + **рифабутин** 150 мг/сутки. Избегают одновременного применения с *рифампицином*.

Детям старше 4 лет назначают по 500 мг/м² поверхности тела 3 раза в день (максимально по 800 мг через каждые 8 ч).

Антивирусный эффект можно усилить комбинацией с ингибиторами обратной транскриптазы.

■ Нелфинавир

Вирасепт (Viracept)

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| <i>Roche</i> | Таблетки 250 мг |
| | Порошок внутрь 50 мг/г: флакон 144 г |

Порошок для приема внутрь не смешивают с кислыми растворами (в т. ч. соков).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, сопутствующем сахарном диабете и гемофилии.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Эффективность и безопасность у детей младше 3 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, тошнота, боли в животе, *редко* — повышение активности трансаминаз, рвота.

Со стороны системы крови: снижение содержания нейтрофилов, повышение содержания лимфоцитов.

Другие: лихорадка, астения, кожная сыпь, другие аллергические реакции, повышение КФК. У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие нелфинавира с другими лекарственными средствами представлено в таблице 92–6.

Таблица 92–6. Взаимодействие нелфинавира с другими лекарственными средствами

| Лекарственные средства, чью концентрацию в крови может повысить нелфинавир (возможно усиление токсичности) | Лекарственные средства, которые снижают концентрацию нелфинавира в крови (возможно снижение клинической эффективности) |
|--|--|
| Амиодарон ¹ | Карбамазепин |
| Астемизол и терфенадин ¹ | Фенитоин |
| Мидазолам | Фенобарбитал |
| Пимозид ¹ | Рифампицин ¹ |
| Рифабутин (дозу снижают на 1/2) | |
| Силденафил (виагра; начальную дозу снижают вдвое) | |
| Симвастатин ¹ (при применении аторвастатина повышен риск развития миопатии) | |
| Тиоридазин | |
| Толтеродин ¹ | |
| Хинидин ¹ | |
| Цизаприд ¹ | |
| Элетриптан ¹ | |

¹Избегают одновременного применения с нелфинавиром.

Кроме того, нелфинавир нарушает эффективность *оральной контрацепции*.

При одновременном применении *алкалоидов спорыньи* возможно развитие приступа эрготизма.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 750 мг 3 раза в день или по 1,25 г 2 раза в день, детям старше 3 лет — по 25–30 мг/кг 3 раза в день.

■ Ритонавир

Норвир (Norvir)

Abbott

Капсулы 100 мг
Р-р внутрь 80 мг/мл: флакон 90 мл

В низкой дозе (обычно по 100 мг 2 раза в день) повышает клинический эффект других ингибиторов протеаз, поэтому применяют для потенцирования действия, поэтому применяют для потенцирования их действия.

Комбинированный препарат с **лопинавиром** см. стр. 745.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени, сахарном диабете, гемофилии, а также панкреатите (в т. ч. в анамнезе).

Таблица 92–7. Лекарственные средства, чью концентрацию в крови может повысить ритонавир (возможно усиление токсичности)

| | |
|---|--|
| Амиодарон ¹ | Мексилетин |
| Астемизол и терфенадин ¹ | Непрямые антикоагулянты |
| Бензодиазепины ¹ (алпразолам, мидазолам, триаололам, флуразепам, диазепам, эстазолам) | Пимозид ¹ |
| Бепридил ¹ | Пропафенон ¹ |
| Блокаторы кальциевых каналов | Пироксикам ¹ (возможно повышение концентрации в крови других НПВС и опиоидов, за исключение метадона) |
| Бупропион ¹ | Рифабутин ¹ |
| Глюкокортикоиды (описано для преднизолона и дексаметазона) | Силденафил ¹ (виагра) |
| Дизопирамид | Симвастатин ¹ |
| Золпидем | Такролимус |
| Ингибиторы обратного захвата серотонина | Тиоридазин |
| Карбамазепин | Толтеродин ¹ |
| Кетоконазол (возможно, это относится к другим азолам) | Трициклические антидепрессанты |
| Кларитромицин (при почечной недостаточности дозу следует снизить; это может относиться к другим макролидам) | Флекаинид ¹ |
| Клозапин ¹ | Хинидин ¹ |
| | Цизаприд ¹ |
| | Циклоспорин |
| | Элетриптан ¹ |

¹Избегают одновременного применения с ритонавиром.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Эффективность и безопасность у детей младше 2 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, изъязвление слизистой рта, отрыжка, метеоризм, повышение активности печеночных ферментов в крови.

Со стороны нервной системы: страх, бессонница, парестезии, головокружение, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: ларингит, фарингит, кашель.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия.

Другие: миалгия, артралгия, повышенная потливость, кожная сыпь, зуд, потеря веса, гиперурикемия, гипокалиемия, гиперлипидемия, повышение уровня триглицеридов. У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости.

Взаимодействие с другими препаратами

Ритонавир может повысить концентрацию в крови многих лекарственных средств (см. таблицу 92–7).

Кроме того, при одновременном применении *алкалоидов спорыньи* возможно развитие приступа эрготизма.

Комбинация ритонавира и *ифавиренца* сопряжена с повышенным риском гепатотоксичности.

Эффективность *оральной контрацепции* снижается (рекомендуют использовать другие методы предохранения).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 13 лет по 600 мг 2 раза в день, по возможности, вместе с пищей. Для улучшения переносимости лечение можно начинать с дозы по 300 мг 2 раза в день с постепенным повышением разовой дозы на 100 мг до достижения рекомендуемой.

Детям старше 2 лет назначают по 400 мг/м² поверхности тела 2 раза в день (не более 1200 мг/сутки). Для улучшения переносимости лечение можно начать с дозы по 250 мг/м² 2 раза в день с последующим повышением разовой дозы через каждые 2–3 дня на 50 мг/м² до рекомендуемой.

■ Саквинавир

Инвираса (Invirase)

Roche

Капсулы 200 мг
Таблетки 500 мг

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, при сопутствующем сахарном диабете и гемофилии, а также пожилым старше 60 лет.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Эффективность и безопасность у детей младше 16 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: изъязвление слизистой рта, тошнота, диспепсия, боли в животе, повышение активности в крови печеночных ферментов, желтуха.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, астения, онемение конечностей, нейропатия, судороги.

Другие: кожная сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, артралгия, миалгия, фарингит, нефролитиаз, гемолитическая анемия, тромбоз фибрилляции.

Взаимодействие с другими препаратами

Не назначают вместе с *терфенадином*, *астемизолом*, *цизапридом*, *пимозидом*, *мидазоламом*, *симвастатином*, *триазоламом* и производными спорыньи.

Невирапин и *ифавиренц* снижают концентрацию саквинавира в крови (избегают одновременного

применения); *индинавир* и *ритонавир* повышают концентрацию саквинавира в крови.

Избегают одновременного применения *рифампицина*.

Противосудорожные средства (*карбамазепин*, *фенобарбитал* и *фенитоин*) снижают концентрацию саквинавира в крови; *противогрибковые препараты группы азолов* могут повысить концентрацию саквинавира в крови.

Производитель *толтеродина* рекомендует избегать одновременного применения с саквинавиrom.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 16 лет в дозе по 1 г 2 раза в день в комбинации с низкими дозами ритонавира.

■ Ампренавир

Агенераса (Agenerase)

Glaxo

Капсулы 50 и 150 мг
Р-р внутрь 15 мг/мл: флакон 240 мл

Сульфаниламид, ингибитор протеаз ВИЧ-1. Обычно назначают в начале лечения; не рекомендуют применять при неэффективности других ингибиторов протеаз.

Биодоступность препарата в разных лекарственных формах неодинакова, поэтому дозировка для капсул и раствора внутрь различаются.

В состав препарата включен **витамин Е** в дозе 36 ЕД/50 мг ампренавира (для капсул) и 46 ЕД/мл (для раствора внутрь).

Противопоказания

Гиперчувствительность (осторожно назначают при наличии аллергии на сульфаниламиды).

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, сахарном диабете и гемофилии.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Эффективность и безопасность у детей младше 4 лет не установлена.

Раствор для приема внутрь содержит большое количество этиленгликоля, поэтому противопоказан пациентам с печеночной и почечной недостаточностью, во время беременности и у детей в возрасте до 4 лет, а также при одновременном приеме дисульфирама и метронидазола.

Противопоказано также одновременное применение раствора для приема внутрь ампренавира и раствора для приема внутрь **ритонавира**.

Побочные действия

Кожная сыпь, вплоть до развития синдрома Стивенса-Джонсона.

Другие: см. *Ритонавир*.

Взаимодействие с другими препаратами

Эритромицин может повысить концентрацию ампренавира в крови. Одновременного назначения *рифампицина* избегают (из-за значительного снижения концентрации ампренавира в крови). Ампренавир может повысить концентрацию *рифабутина* в крови (дозу рифабутин снижают вдвое), а также *далсона*.

Ампренавир может повысить концентрацию в крови некоторых лекарственных средств:

- ✓ бензодиазепинов (алпразолама, клоразепата, диазепам, флуразепам и мидазолам) с усилением седации и риска развития угнетения дыхания,
- ✓ блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, нимодипин и никардипин),
- ✓ гиполипидемических средств из группы статинов (избегают одновременного применения с симвастатином),
- ✓ итраконазола,
- ✓ карбамазепина,
- ✓ пимозиды (избегают одновременного применения), клозапина и тиоридазина,
- ✓ силденафила (виагры; необходимо снижение начальной дозы),
- ✓ терфенадина (избегают одновременного применения) и лоратадина,
- ✓ циметидина.

Одновременное применение с *алкалоидами спорыньи* повышает риск развития эрготизма.

Возможно снижение эффективности *оральной контрацепции* (избегают другой метод предохранения).

Дозировка и применение**Капсулы ▶**

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет с массой тела более 50 кг по 1200 мг 2 раза в день, взрослым с массой тела менее 50 кг и детям старше 4 лет — по 20 мг/кг 2 раза в день (не больше 2,4 г/сутки). При нарушении функции печени дозу снижают до 600–900 мг/сутки.

При комбинации с низкими дозами ритонавира доза составляет (для взрослых и подростков старше 12 лет и массой тела более 50 кг) по 600 мг 2 раза в день + **ритонавир** по 100–200 мг 2 раза в день.

Раствор внутрь ▶

Назначают взрослым и детям старше 4 лет по 17 мг/кг 3 раза в день (не более 2,8 г/сутки).

■ Фосампренавир

Телзир (Telzir)*
Glaxo

Таблетки 700 мг
Суспензия для приема внутрь
50 мг/мл: флакон 225 мл

* Известно также под торговым названием **Лексива (Lexiva)**.

Пролекарство ампренавира, в организме человека быстро гидролизуеться до ампренавира.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии; изучена эффективность комбинаций ламивудин + абакавир + фосампренавир ± ритонавир у пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию ВИЧ-инфекции, и добавление к проводимой противовирусной терапии фосампренавира + ритонавира при неэффективности лечения).

Противопоказания

Гиперчувствительность (осторожно назначают при наличии аллергии на сульфаниламиды).

Применяют во время беременности, если польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Не назначают детям младше 2 лет.

Побочные действия

Часто: повышение содержания триглицеридов в крови, тяжелые кожные реакции.

Реже: боли в животе, двоение в глазах, психическая депрессия, сухость во рту, утомляемость, приливы, сладковатый запах изо рта, повышение аппетита, жажда, усиление мочеотделения, тошнота, потливость, одышка, необъяснимая потеря веса, рвота.

Другие побочные действия встречаются редко: гепатотоксичность, гемолитическая анемия.

Контроль

Печеночные функциональные пробы до начала лечения и периодически во время приема препарата.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, применение которых противопоказано при приеме фосампренавира, смотри таблицу 92–8.

См. подробнее специальную литературу.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают взрослым по 1400 мг (2 таблетки) 2 раза в день, или 1400 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 200 мг 1 раз в день, или по 700 мг в комбинации с ритонавиром по 100 мг 2 раза в день.

Детям в возрасте 2–5 лет назначают в дозе по 30 мг/кг (не более 1400 мг) 2 раза в день, старше 5 лет — по 30 мг/кг (не более 1400 мг) 2 раза в день или по 18 мг/кг (не более 700 мг) в комбинации с **ритонавиром** по 3 мг/кг (не более 100 мг) 2 раза в день.

Таблица 92–8. Препараты, применение которых противопоказано при приеме фосампренавира

| Группа | Препараты |
|-----------------------------|--|
| Производные эрготамина | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин |
| Желудочно-кишечные средства | Цизаприд |



| Группа | Препараты |
|---------------------------|----------------------|
| Нейролептики | Пимозид |
| Гипно-седативные средства | Мидазолам, триазолам |

■ Лопинавир + ритонавир

Калетра (Kaletra) Abbott

| | |
|--|---|
| Таблетки: | Лопинавир, 200 мг Ритонавир, 50 мг |
| Капсулы: | Лопинавир, 133,3 мг Ритонавир, 33,3 мг |
| Р-р для приема внутрь флакон 60 мл — в 5 мл: | Лопинавир, 400 мг Ритонавир, 100 мг |

В указанной комбинации ритонавир повышает клиническую эффективность лопинавира (см. стр. 718).

Биоэквивалентность 3 капсул равна 5 мл раствора для приема внутрь.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, сопутствующем сахарном диабете и гемофилии, а также панкреатите (в т. ч. в анамнезе).

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Эффективность и безопасность у детей до 6 месяцев не установлена.

Побочные действия

Возможны гриппоподобный синдром, потеря аппетита, артериальная гипертензия, сердцебиение, тромбоз, васкулит, боли в грудной клетке, одышка, жажда, беспокойство, атаксия, дискинезия, периферический неврит, синдром Кушинга, гипотиреоз, расстройство либидо, дегидратация, отеки, лактацидоз, артралгия, расстройство зрения, средний отит, акне, алопеция, сухость кожи. гипербилирубинемия.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, применение которых противопоказано при приеме лопинавира/ритонавира, смотри таблицу 92–9.

Не рекомендуют одновременно применять также флутиказон, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного.

См. подробнее специальную литературу.

Ифавиренц, возможно, невирапин, а также тенофовир снижают концентрацию лопинавира в крови (в свою очередь, лопинавир повышает концентрацию тенофовира в крови).

Противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) могут снизить концентрацию лопинавира в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 800/200 мг 1 раз в сутки или по 400/100 мг (2 таблетки, 3 капсулы или 5 мл раствора) 2 раза в день (не рекомендуют применять однократный режим у пациентов, уже получавших лечение ВИЧ).

При добавлении препарата к ифавиренцу, невирапину, фосампренавиру (без ритонавира) или нелфинавиру и при подозрении на устойчивость ВИЧ к лопинавиру можно увеличить дозу до 600/150 мг 2 раза в день.

Детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет назначают по 12/3 мг/кг (при массе тела 7–15 кг) или по 10/2,5 мг/кг (при массе тела 15–40 кг) 2 раза в день, но не больше максимальной дозы по 400/100 мг 2 раза в день. Дозу для детей см. таблицу 92–10.

Таблица 92–9. Препараты, применение которых противопоказано при приеме лопинавира / ритонавира (Калетры)

| Группа | Препараты |
|-----------------------------|--|
| Антигистаминные | Астемизол, терфенадин |
| Производные эрготамин | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин |
| Желудочно-кишечные средства | Цизаприд |
| Нейролептики | Пимозид |
| Гипно-седативные средства | Мидазолам, триазолам |

Таблица 92–10. Дозировка лопинавира / ритонавира для детей

| Масса тела, кг | Дозировка (расчет по лопинавиру), мг/кг | Объем раствора для приема внутрь 2 раза в день (80 мг лопинавира/20 мг ритонавира в мл), мл |
|--|---|---|
| <i>Без невирапина, ифавиренца или ампренавира</i> | | |
| 7-10 | 12 мг/кг 2 раза в день | 1.25 |
| 10-15 | | 1.75 |
| 15-20 | 10 мг/кг 2 раза в день | 2.25 |
| 20-25 | | 2.75 |
| 25-30 | | 3.5 |
| 30-35 | | 4.0 |
| 35-40 | | 4.75 |
| > 40 | Взрослая доза | 5 (или 2 таблетки) |
| <i>С невирапином, ифавиренцом или ампренавиrom</i> | | |
| 7-10 | 13 мг/кг 2 раза в день | 1.5 |
| 10-15 | 11 мг/кг 2 раза в день | 2.0 |
| 15-20 | | 2.5 |
| 20-25 | | 3.25 |
| 25-30 | | 4.0 |
| 30-35 | | 4.5 |
| 35-40 | | 5.0 |
| 40-45 | Взрослая доза | 5.75 (или 2 таблетки) |
| > 45 | Взрослая доза | 6.5 (или 2 таблетки) |

■ Атазанавир

Реатаз (Reyataz)

Bristol-Myers Squibb

Капсулы 100, 150, 200
и 300 мг

Азапептидный ингибитор протеазы ВИЧ-1.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии; изучена эффективность комбинаций зидовудин или ставудин + ламивудин + атазанавир у пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию ВИЧ-инфекции, и комбинации атазанавир/ритонавир + тенофовир + зидовудин или ставудин у пациентов, получавших лечение ВИЧ).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание во время лечения следует прекратить.

Не назначают детям моложе 3 месяцев (из-за риска развития ядерной желтухи).

Побочные действия

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сна, периферическая нейропатия.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, диарея, боли в животе, желтуха, повышение печеночных проб.

Другие: сыпь, алопеция, редко — АВ блокада. Описано развитие сахарного диабета, но точная связь с приемом препарата не установлена.

Взаимодействие с другими препаратами

Является мощным ингибитором системы цитохрома, противопоказано применение с некоторыми препаратами (смотри таблицу 92–11).

Соблюдают особую осторожность при одновременном приеме с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, применяемыми для лечения эректильной дисфункции (*силденафилом*, *таданафилом*, *варденафилом*).

При одновременном приеме атазанавира и *дилтиазема* дозу последнего снижают вдвое; в изменении дозы *атенолола* при одновременном применении нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают 400 мг 1 раз в день, у пациентов с предшествующей неудачей лечения ВИЧ-инфекции — 300 мг в комбинации с ритонавиром (100 мг) 1 раз в день.

Данных рекомендовать определенные дозы детям недостаточно.

Таблица 92–11. Препараты, которые не рекомендуют применять одновременно с атазанавиром

| Препараты | Описание |
|--|---|
| Антибактериальные средства: рифампицин | Рифампицин снижает концентрацию атазанавира в крови, что приводит к снижению эффективности |
| Противоопухолевые препараты: иринотекан | Атазанавир ингибирует фермент, метаболизирующий иринотекан, что способствует повышению концентрации иринотекана в крови и развитию токсичности |
| Бензодиазепины: мидазолам, триазолам | Противопоказаны, так как совместный прием может способствовать развитию тяжелых осложнений (выраженной седации, угнетению дыхания) |
| Производные эрготамина: дигидроэрготамин, эрготамин, эргоновин, метилэргоновин | Противопоказаны, так как совместный прием может способствовать развитию периферического вазоспазма и ишемии конечностей и других органов и тканей |
| Цизаприд | Противопоказаны, так как совместный прием может способствовать развитию сердечной аритмии |
| Ингибиторы ГМГ-КоА редуказы (статины): ловастатин, симвастатин | Возможно развитие тяжелых реакций, включая рабдомиолиз (при одновременном приеме с аторвастатином следует соблюдать осторожность) |
| Нейролептики: пимозид | Противопоказаны, так как совместный прием может способствовать развитию сердечной аритмии |
| Ингибиторы протеазы: индинавир | Одновременный прием способствует развитию гипербилирубинемии (неконъюгированной) |
| Ингибиторы протонной помпы | Омепразол снижает концентрацию атазанавира в крови, что приводит к снижению эффективности |
| Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) | Возможно снижение концентрации атазанавира в крови со снижением его эффективности |

■ Типранавир

Аптивус (Aptivus)

Boehringer

Капсулы 250 мг

Непептидный ингибитор протеаз ВИЧ-1, близок по строению к сульфаниламидам.

Показания

ВИЧ-инфекция (назначают в качестве дополнительного средства при неэффективности стандартной противовирусной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, умеренная или выраженная печеночная недостаточность (классы В и С по Чайльд-Пью).

Эффективность и безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: анорексия, потеря аппетита, вздутие живота, диспепсия, желудочно-кишечный рефлюкс, панкреатит, гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны нервной системы: головокружение, периферическая нейропатия, сонливость или нарушение сна, редко — внутричерепное кровоизлияние.

Со стороны кожи: экзантемы, липоатрофия, липодистрофия, липогипертрофия, сыпь.

Другие: гриппоподобные симптомы, недомогание, лихорадка, мышечные спазмы, развитие инфекций (в т.ч. вирусных), одышка, дегидратация, нарушение функции почек.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, применение которых противопоказано при приеме типранавира/ритонавира, смотри таблицу 92–12.

См. подробнее специальную литературу.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 500 мг (2 капсулы) вместе с **ритонавиром** (в дозе 200 мг) 2 раза в день.

Таблица 92–12. Препараты, применение которых противопоказано при приеме типранавира/ритонавира

| Группа | Препараты |
|-----------------------------|--|
| Противоаритмические | Амиодарон, бепридил, флекаинид, пропafenон, хинидин |
| Антигистаминные | Астемизол, терфенадин |
| Производные эрготамина | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин |
| Желудочно-кишечные средства | Цизаприд |
| Нейролептики | Пимозид |
| Гипно-седативные средства | Мидазолам, триазолам |

■ Дарунавир

Презиста (Prezista)

Tibotec Таблетки 300 мг

Ингибитор протеаз ВИЧ-1.

Показания

ВИЧ-инфекция (назначают в качестве дополнительного средства при неэффективности стандартной противовирусной терапии и устойчивости к более чем одному ингибитору протеаз).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Рекомендуют прекратить грудное вскармливание. Безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

Со стороны ЖКТ: вздутие живота, сухость во рту, диспепсия, боли в животе, тошнота, запор, анорексия, снижение аппетита.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, гипостезия, нарушение памяти, парестезии, сонливость, транзиторные ишемические атаки, расстройство сознания, дезориентация, раздражительность, беспокойство, головная боль.

Со стороны органов дыхания: одышка, кашель, икота.

Со стороны кожи: липоатрофия, ночная потливость, аллергический дерматит, экзема, алоpecia, гипергидроз, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, нефролитиаз, полиурия, гинекомастия.

Другие: астения, утомляемость, лихорадка, озноб, артралгия, миалгия, остеопения, остеопороз, периферические отеки, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, перераспределение жира, гипонатриемия, полидипсия.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, применение которых противопоказано при приеме дарунавира/ритонавира, см. таблицу 92–13.

См. подробнее специальную литературу.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают во время еды по 600 мг (2 таблетки) 2 раза в день вместе с **ритонавиром** (по 100 мг 2 раза в день).

Таблица 92–13. Препараты, применение которых противопоказано при приеме дарунавира/ритонавира

| Группа | Препараты |
|------------------------|--|
| Антигистаминные | Астемизол, терфенадин |
| Производные эрготамина | Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин |

| Группа | Препараты |
|-----------------------------|----------------------|
| Желудочно-кишечные средства | Цизаприд |
| Нейролептики | Пимозид |
| Гипно-седативные средства | Мидазолам, триазолам |

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) напрямую связываются с обратной транскриптазой и вызывают разрушение ее каталитического центра. При монотерапии к препаратам этой группы быстро развивается устойчивость.

Показания

ВИЧ-инфекция (в составе комбинированной терапии). Рекомендуют сочетать их как минимум с двумя другими антиретровирусными средствами.

■ Ифавиренц

| | |
|---|--|
| Стокрин (Stocrin) <i>Merck</i> | Капсулы 50, 100 и 200 мг |
| Сустива (Sustiva) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Капсулы 50 и 200 мг Таблетки 600 мг Р-р для приема внутрь 30 мг/мл: флакон 180 мл |

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушении функции почек и печени, при психических расстройствах в анамнезе, а также у пожилых.

Не назначают вместе с *астемизолом*, *терфенадином*, *цизапридом*, *мидазоламом*, *триазоламом*.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей до 3 лет не установлена.

Побочные действия

Кожная сыпь (до 27 %, у детей — до 40 %), синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, бессонница, утомляемость, сонливость, снижение концентрации внимания, атаксия, спутанность сознания, мигреноподобные головные боли, галлюцинации, звон в ушах, тремор, периферическая нейропатия. Психические расстройства встречаются в половине случаев применения препарата.

Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов, панкреатит.

Со стороны выделительной системы: гематурия, нефролитиаз.

Другие: артралгия, миалгия.

Взаимодействие с другими препаратами

См. Противопоказания.

Ифавиренц может снизить концентрацию в крови *ампренавира*, *индинавира* и *лопинавира*. При одновременном назначении ифавиренца и *ритонавира* выше риск развития гепатотоксичности. Избегают одновременного применения *саквинавира*.

Невирапин снижает концентрацию ифавиренца в крови.

Ифавиренц может снизить эффективность *оральных контрацептивов* (следует избрать другой метод предохранения).

При одновременном применении с *кларитромицином* повышается риск развития кожной сыпи.

Рифампицин снижает концентрацию ифавиренца в крови (при необходимости одновременного назначения дозу ифавиренца повышают). Ифавиренц снижает концентрацию *рифабутина* в крови (дозу рифабутин при одновременном применении повышают).

Дозировка и применение

Внутрь ►

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 600 мг 1 раз в день независимо от приема пищи. Для уменьшения выраженности побочных действий принимают препарат перед сном.

Детям старше 3 лет назначают в зависимости от массы тела: 10–15 кг — 200 мг на 1 прием, 15–20 кг — 250 мг, 20–25 кг — 300 мг, 25–32,5 кг — 350 мг, 32,5–40 — 400 мг, с массой тела более 40 кг — взрослую дозу.

При назначении вместе с *индинавиром* дозу последнего повышают до 1 г 3 раза в день.

Биодоступность раствора внутрь ниже, чем у капсул и таблеток, поэтому используют более высокую дозу (смотри инструкцию).

■ Невирапин

| | |
|--|--|
| Вирамун (Viramune) <i>Boehringer</i> | Таблетки 200 мг Суспензия внутрь 50 мг/5 мл: флакон 240 мл |
|--|--|

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при нарушении функции печени (в т. ч. в анамнезе).

Не назначают одновременно с *кетоконазолом*.

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Кожная сыпь (с зудом или без), гриппоподобный синдром, аллергические реакции (вплоть до ангионевротического отека, анафилактического шока,

синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла), симптомы со стороны ЖКТ, гранулоцитопения (чаще у детей), головная боль, повышенная утомляемость.

Гепатотоксичность: возможно поражение печени со смертельным исходом, обычно развивается в первые 8 недель лечения.

Внимание! При повышении активности печеночных трансаминаз в сочетании с лихорадкой, сыпью, артралгией, миалгией, эозинофилией и гранулоцитопенией препарат следует немедленно отменить.

Контроль

Функция печени, особенно в первые 6 месяцев лечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Невирапин может снизить концентрацию в крови других препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (*ампренавира*, *индинавира*, *ритонавира*, *нелфинавира* и *саквинавира*; одновременного назначения невирапина и саквинавира избегают) а также *кетоконазола* (одновременного применения избегают) и *оральных контрацептивов* (избирают другой метод контрацепции).

Рифампицин способен снизить концентрацию невирапина в крови (одновременного применения избегают).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 200 мг 1 раз в день в течение 14 суток (начальный период), затем по 200 мг 2 раза в день (в комбинации, по меньшей мере, с двумя антивирусными средствами). При появлении сыпи в начальный период не следует увеличивать дозу до ее исчезновения. При перерыве в лечении более 7 суток начинают прием с дозы 200 мг/сутки.

Детям в возрасте от 2 месяцев до 8 лет назначают по 4 мг/кг 1 раз в день в течение первых 2 недель, затем по 7 мг/кг 2 раза в день.

Детям старше 8 лет назначают по 4 мг/кг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 4 мг/кг 2 раза в день (не более 400 мг/сутки).

Дозировку невирапина для химиопрофилактики см. выше.

Ингибиторы слияния мембран

■ Энфувиртид

Фузеон (Fuzeon)

Roche

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 108 мг

36-аминокислотный пептид — производное HR2 домена гликопротеина 41. Так называемый ингибитор фузии (слияния): нарушает гликопротеин-41-за-

висимый мембранный синтез и препятствует вхождению вируса ВИЧ в клетки-мишени (CD4+).

Показания

ВИЧ-инфекция — при неэффективности стандартной противовирусной терапии (назначают в качестве дополнения к проводимой комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и у детей младше 6 лет не установлена, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, нарушение вкуса, бессонница, депрессия, тревога, кошмарные сновидения, раздражительность, гипостезия, нарушение концентрации внимания, тремор.

Со стороны органов дыхания: кашель, боль в горле, синусит, филликулит, пневмония (описаны смертельные случаи), респираторный дистресс-синдром.

Со стороны ЖКТ: тошнота, боли в эпигастрии, запор, диарея, панкреатит, снижение аппетита, анорексия, кандидоз слизистой полости рта, тошнота, рвота, повышение активности в крови печеночных трансаминаз.

Другие: реакции в месте инъекции, аллергические реакции, слабость, астения, снижение веса, гриппоподобный синдром, лимфаденопатия, инфекции (грипп, герпетическая инфекция, конъюнктивит, отит), эозинофилия, снижение гемоглобина, зуд, потливость, себорейная экзема, кожные реакции, нефролитиаз, гематурия, гломерулонефрит.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Назначают взрослым по 90 мг 2 раза в день, детям в возрасте 6–16 лет — 2 мг/кг (максимально 90 мг) 2 раза в день.

Лечение оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции

Наряду с высоко активной антиретровирусной терапией, при ВИЧ-инфекции проводят химиопрофилактику в отношении туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, грибковых инфекций (см. таблицу 92–14); рекомендуют также провести вакцинацию против кори и пневмококковой инфекции (см. стр. 771, 779).

Лечение оппортунистических инфекций при СПИДе см. ниже. Лечение ВИЧ-ассоциированных опухолей см. стр. 816.

Микобактериальные инфекции

Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium* (так называемой атипичной микобактерией),

Таблица 92–14. Профилактика оппортунистических инфекций при ВИЧ (Рекомендации ВОЗ для стран СНГ, 2004)

| Возбудитель | Показания | Препараты 1-го ряда | Альтернативные схемы |
|---|--|--|--|
| <i>Pneumocystis carinii</i> | Число лимфоцитов CD4 менее 200/мкл или кандидоз полости рта и глотки ¹ | Сульфаметоксазол/триметоприм 800/160 мг/сутки внутрь ежедневно | Сульфаметоксазол/триметоприм 400/80 мг/сутки внутрь ежедневно или Сульфаметоксазол/триметоприм 800/160 мг/сутки внутрь 3 раза в неделю или Дапсон 100 мг/сутки внутрь на 1–2 приема |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Положительная туберкулиновая проба (папула не менее 5 мм в диаметре) или контакт с больным активным туберкулезом | Изониазид 300 мг/сутки внутрь плюс пиридоксин 25 мг/сутки внутрь ежедневно в течение 9 месяцев | Рифампицин 600 мг/сутки внутрь ежедневно в течение 4 месяцев |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Число лимфоцитов CD4 менее 100/мкл | Сульфаметоксазол/триметоприм 800/160 мг/сутки внутрь ежедневно | Сульфаметоксазол/триметоприм 400/80 мг/сутки внутрь ежедневно или Дапсон 50 мг/сутки внутрь ежедневно плюс пириметамин 50 мг внутрь 1 раз в неделю плюс фолиат кальция 25 мг внутрь 1 раз в неделю |
| <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> | Число лимфоцитов CD4 менее 50/мкл | Азитромицин 1200 мг/сутки внутрь 1 раз в неделю | Кларитромицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Число лимфоцитов CD4 менее 50/мкл | Флуконазол 100–200 мг/сутки внутрь ежедневно | |

¹Профилактику пневмоцистной пневмонии проводят также всем детям от ВИЧ-инфицированных матерей в течение 6 месяцев или до исключения ВИЧ-инфекции у ребенка. Начинают химиопрофилактику в возрасте 4–6 недель, назначают сульфаметоксазол/триметоприм внутрь в дозе 750/150 мг/м²/сутки на 2 приема 3 раза в неделю (обычно 3 дня подряд). Если у ребенка диагностирована ВИЧ-инфекция, профилактику продолжают до возраста 12 месяцев; в дальнейшей химиопрофилактике нуждаются дети старше 12 месяцев с клиникой ВИЧ, долей лимфоцитов CD4 менее 15 % или перенесенной пневмоцистной пневмонией в анамнезе.

плохо поддаются лечению даже у здоровых людей. Для антимикобактериальной терапии применяют **этамбутол, амикацин, кларитромицин, рифабутин и рифампицин** (см. подробнее стр. 687).

Для лечения туберкулеза, который встречается достаточно часто у больных СПИДом, применяют препараты 1-го ряда: **изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол**. Из-за многочисленных взаимодействий антиретровирусных средств с рифампицином (см. стр. 690) в ряде случаев его исключают из лечебной схемы. В этом случае назначают **изониазид, стрептомицин, пиразинамид и этамбутол**. Длительность лечения — 9–12 месяцев (еще в течение не менее 6 месяцев после исчезновения микобактерий в мокроте). Рекомендации по проведению противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ см. таблицу 92–15 на стр. 751.

В настоящее время все более увеличивается количество больных СПИДом с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Для лечения таких пациентов применяют средства 2-го ряда (см. стр. 687).

Пневмоцистная пневмония

Наиболее эффективным препаратом в отношении *Pneumocystis carinii* считают **ко-тримоксазол** (комбинация сульфаметоксазола и триметоприма, см. стр. 668), но у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается относительно большое число побочных эффектов. Альтернативными средствами являются **пентамидин** (ингаляционно для профилактики и в нетяжелых случаях; внутривенно при тяжелой инфекции) или **клиндамицин + примахин** (эту комбинацию считают относительно токсичной). За рубежом применяют **дапсон + триметоприм, атоваквон** или комбинацию **триметрексат + лейковорин**. В тяжелых случаях к лечению добавляют глюкокортикоиды (**гидрокортизон, преднизолон**); в идеале, глюкокортикоидную терапию назначают одновременно с антипротозойными препаратами (или не позднее 24–72 ч) и продолжают в течение 5 суток.

Грибковые инфекции

Грибковые инфекции, особенно кандидоз, лечат местно **нистатином и клотримазолом**; внутрь при-

Таблица 92–15. Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов (Рекомендации ВОЗ для стран СНГ, 2004)

| Число лимфоцитов CD4 | Рекомендуемая схема лечения | Примечания |
|----------------------|--|---|
| Менее 200/мкл | Начать противотуберкулезную терапию. Как только будет достигнута хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов (через 2 недели–2 месяца) ¹ назначают АРТ: (зидовудин или ставудин) + ламивудин + ифавиренц (600–800 мг/сутки) ^{2,3} | Назначить АРТ. Женщинам детородного возраста можно назначить ифавиренц только при условии соблюдения надежной контрацепции, беременным ифавиренц противопоказан |
| 200–350/мкл | Начать противотуберкулезную терапию. по окончании ее начальной фазы назначить один из следующих режимов антиретровирусной терапии (при тяжелых нарушениях АРТ можно назначить раньше): (зидовудин или ставудин) + ламивудин + ифавиренц (600–800 мг/сутки) ² или если противотуберкулезная терапия не включает рифампицин — (зидовудин или ставудин) + ламивудин + невирапин ³ | Можно назначить АРТ, можно выждать |
| Более 350/мкл | Начать противотуберкулезную терапию | Отложить АРТ ⁴ |

АРТ — антиретровирусная терапия.

¹Решение о начале АРТ принимается с учетом клинической картины и симптомов иммунодефицита. При внелегочном туберкулезе независимо от числа лимфоцитов CD4 АРТ нужно назначать как только будет достигнута хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов.

²Альтернативой ифавиренцу могут быть саквинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки или 1600/200 мг 1 раз в сутки), лопинавир/ритонавир (400/400 мг 2 раза в сутки) или абакавир (300 мг 2 раза в сутки).

³Вместо ифавиренца, если нет других альтернатив, можно использовать невирапин (200 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем по 200 мг 2 раза в сутки) в составе следующих схем: ставудин + ламивудин + невирапин или зидовудин + ламивудин + невирапин.

⁴У пациентов, у которых помимо туберкулеза имеется критерии IV стадии ВИЧ-инфекции, АРТ начинают сразу, в остальных случаях — после завершения противотуберкулезной терапии.

нимают **флуконазол**, **кетоназол** или **итраконазол**; внутривенно применяют **амфотерицин В**.

Частой причиной смерти и инвалидизации больных СПИДом является криптококковый менингит. В качестве начальной терапии криптококкового менингита внутривенно вводят **амфотерицин В** в комбинации с **флуцитозином**, затем назначают внутрь **флуконазол**. Это лечение способно уменьшить или подавить клинические проявления острой фазы инфекции, но часто не приводит к эрадикации возбудителя. Длительный прием флуконазола или еженедельное введение амфотерицина В уменьшают вероятность рецидива инфекции *Cryptococcus neoformans*.

Для начального лечения острого гистоплазмоза используют **амфотерицин В**. При легком течении заболевания или необходимости длительной поддерживающей терапии можно назначить **итраконазол**.

Начальное лечение кокцидиомикоза включает введение **амфотерицина В** с последующим длительным приемом **итраконазола** или **флуконазола**.

Подробнее лечение оппортунистических грибковых инфекций см. таблицу 90–2 на стр. 701–702.

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз центральной нервной системы лечат комбинацией **пириметамина** и **сульфаниламида**. Альтернативными препаратами при данной инфекции считают **клиндамицин** + **пириметамин**.

Вирусные инфекции

Ацикловир является достаточно эффективным средством лечения герпетической инфекции, вызванной простым и опоясывающим герпесом. Альтернативные препараты — **фамцикловир** и **валацикловир**. В случае тяжелой инфекции при неэффективности препаратов первого ряда возможно применение **фоскарнета**.

Для лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, особенно ЦМВ-ретинита, который у больных СПИДом быстро приводит к слепоте, применяют **ганцикловир**. Он способен приостановить прогрессирование заболевания и остановить воспаление сетчатки. Вторым препаратом для лечения ЦМВ-ретинита является **фоскарнет** (назначают внутривенно болюсно). См. подробнее стр. 725.

Около 35 % ВИЧ-положительных пациентов имеют сопутствующий вирусный гепатит С (ВГС). В настоящее время ВГС относят к оппортунистическим инфекциям у пациентов с ВИЧ, т.к. он встречается достаточно часто и связан с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Эрадикация вируса гепатита С при ВИЧ-инфекции (приостановление прогрессирования фиброза печени и предотвращение развития терминальных стадий заболевания печени и неопластических осложнений) и поддержание функции печени позволяет продолжать агрессивную антиретровирусную терапию.

Глава 93

Антипротозойные средства

Основные протозойные инфекции у человека вызывают амебы, лямблии (гиардии), трихомонады, пневмоцисты, токсоплазмы, а также лейшмании и трипаносомы. Лечение протозойных инфекций см. таблицу 93–1. Отдельно рассмотрены средства для лечения малярии (см. стр. 755). Производные нитрофурана для лечения протозойных инфекций см. стр. 501–502.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы — синтетические препараты, оказывающие бактерицидное действие в отношении анаэробов (грамположительных и грамотрицательных) и простейших. При амебиазе не вызывает эрадикацию возбудителей (в 40–60 % случаев), поэтому может быть необходимо назначение «просветных» амебцидных средств.

Хорошо проникают в органы и ткани, в т. ч. через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.

Метронидазол, тинидазол и орнидазол применяют для лечения анаэробной инфекции (см. стр. 681) и инфекций, вызываемых простейшими; **секнидазол** — для лечения протозойных инфекций, **ниморазол и тенонитрозол** — только для лечения трихомониоза.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия).

Осторожно назначают при нарушении функции печени, поражении центральной и периферической нервной системы.

Не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить); **метронидазол** назначают во II–III триместрах беременности по жизненным показаниям.

Метронидазол, тинидазол, орнидазол и секнидазол осторожно назначают детям.

Ниморазол и тенонитрозол не используют у детей.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, металлический вкус во рту, боли в животе.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, расстройство сознания, обморок, атаксия, редко — судороги.

Со стороны системы крови: обратимая лейкопения и нейтропения.

Другие: аллергические реакции, окрашивание мочи в темный цвет, тромбофлебит в месте инъекции.

Таблица 93–1. Лечение протозойных инфекций

| Инфекция | Препараты |
|--|---|
| Амебная инфекция | |
| ✓ дизентерия | Нитроимидазолы, в тяжелых случаях + тетрациклин (снижает риск суперинфекции, перфорации кишечника и развития перитонита; см. стр. 675) |
| ✓ абсцесс печени | Нитроимидазолы, в тяжелых случаях: эметин ± хлорохин. Может быть необходимо хирургическое лечение |
| Лямблиоз (гиардиаз) | Нитроимидазолы, фуразолидон (см. стр. 502), нифурател (стр. 502) |
| Трихомониоз | Нитроимидазолы |
| ✓ во время беременности (в I триместре, когда метронидазол противопоказан) | Клотримазол по 100 мг/сутки интравагинально в течение 7 дней (см. стр. 530, 705) |
| ✓ у новорожденных | Обычно излечивается самостоятельно в течение нескольких недель; если этого не произошло в течение 4 недель, назначают метронидазол по 5 мг/кг 3 раза в день в течение 3 суток |
| Пневмоцистоз | Ко-тримоксазол, пентамидин (см. подробнее стр. 700) |
| Токсоплазмоз ¹ | Пириметамин + сульфадоксин (или сульфадимидин или сульфадиазин), ко-тримоксазол, при непереносимости сульфаниламидов — пириметамин + клиндамицин |
| ✓ хориоретинит | Клиндамицин ± пириметамин |
| ✓ беременность | Спирамицин (предотвращает передачу инфекции, однако плохо проникает в ликвор и не предотвращает развитие энцефалита у женщин при ВИЧ-инфекции) |
| ✓ у новорожденных | Пириметамин + сульфаниламиды, спирамицин |
| Лейшманиоз | Меглюмин антимоииат (Глюкантим), в упорных случаях + пентамидин или амфотерицин В |
| Трипаносомоз ³ | |
| ✓ африканский (сонная болезнь) | Сурамин натрия ² (<i>T.b. rhodesiense</i>) или пентамидин (<i>T.b. gambiense</i>). При неэффективности — меларсопрол ² |
| ✓ американский (болезнь Шагаса) | Бензнидазол ² и нифуртимокс ² |

¹ Токсоплазмоз требует лечения при тяжелой форме заболевания, при иммунодефиците, во время беременности, у детей с врожденной инфекцией, а также при глазной форме.

² Не зарегистрированы в России.

³ Рекомендации ВОЗ (1995).

Взаимодействие с другими препаратами

Нитроимидазолы (за исключением **орнидазола**) вызывают непереносимость *алкоголя*.

Нитроимидазолы усиливают эффекты *непрямых антикоагулянтов*.

Индукторы печеночных ферментов (*фенитоин, фенобарбитал, рифампицин*) усиливают метаболизм и выведение нитроимидазолов, ингибиторы (*циметидин*) — снижают.

■ Метронидазол

Назначают для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, лямблиоза, амебиоза. Формы выпуска и применение при бактериальных инфекциях см. стр. 682. Вагинальные средства с метронидазолом см. стр. 531–532.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

При нарушении функции печени суточную дозу снижают до $\frac{1}{3}$ на 1 прием/введение.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При амебиозе взрослым назначают по 600–800 мг 3 раза в день в течение 8–10 суток, детям — 35–50 мг/кг/сутки на 3 приема.

При трихомониазе взрослым назначают 2 г однократно.

При лямблиозе взрослым назначают по 2 г 1 раз в день в течение 3 суток или по 400–500 мг 3 раза в день в течение 5 суток или по 250 мг 2 раза в день в течение 10 суток. У детей 2–5 лет доза составляет 250 мг/сутки, 5–10 лет — 250–375 мг/сутки, старше 10 лет — 500 мг/сутки на 3 приема.

■ Тинидазол

Назначают для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, лямблиоза, амебиоза. Формы выпуска и применение при бактериальных инфекциях см. стр. 683.

При нарушении функции почек менять дозу нет необходимости.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При трихомониазе назначают однократно взрослым 2 г, детям — 50–75 мг/кг.

При кишечном амебиозе назначают взрослым по 2 г/сутки в течение 2–3 дней, детям — 50–60 мг/кг/сутки в течение 3 дней. При печеночном амебиозе длительность лечения у взрослых составляет 3 дня (до 6), у детей — 5 суток.

При лямблиозе принимают однократно: взрослые 2 г, дети — 50 мг/кг (не более 2 г).

■ Орнидазол

Назначают для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, амебиоза, лямблиоза. Формы выпуска и применение при бактериальных инфекциях см. стр. 683.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При трихомониазе назначают взрослым по 0,5 г 2 раза в день в течение 5 суток, детям — по 25 мг/кг 1 раз в день.

При амебной дизентерии курс лечения составляет 3 дня, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг составляет 1,5 г/сутки на один прием, детей с массой тела менее 35 кг — 40 мг/кг/сутки на 1 прием.

При всех других формах амебиоза курс лечения составляет 5–10 суток, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг — по 0,5 г 2 раза в день, детей с массой тела менее 35 кг — 25 мг/кг/сутки на 1 прием.

При лямблиозе курс лечения — 1–2 суток, доза для взрослых и детей с массой тела более 35 кг — 1,5 г/сутки на 1 прием, детей с массой тела менее 35 кг — 40 мг/кг/сутки на 1 прием.

■ Секнидазол

Секнидазол (Secnidazole)

Searle Саше 250, 500 мг и 2 г

Входит в состав комбинированного средства (смотри стр. 672).

Применяют для лечения протозойных инфекций: трихомониаза, амебиоза, лямблиоза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При трихомониазе назначают взрослым 2 г однократно.

При остром кишечном амебиозе и лямблиозе назначают однократно взрослым 2 г, детям — 30 мг/кг. При бессимптомном кишечном амебиозе те же дозы принимают в течение 3 дней.

При амебиозе печени назначают взрослым 1,5 г/сутки в течение 5 дней, детям — 30 мг/кг/сутки в течение 5 дней.

■ Ниморазол

Наксоджин (Naxogin)

Pfizer Таблетки 500 мг

Применяют для лечения трихомониаза.

Дозировка и применение

Внутрь

Назначают по 500 мг 2 раза в день в течение 6 суток или по 2 г 1 раз в день в течение 1–2 суток.

■ Тенонитрозол

Атрикан 250 (Atrican 250)
Innotech Капсулы 250 мг

Применяют для лечения трихомоноза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 250 мг 2 раза в день в течение 4 суток.

Другие антипротозойные средства

■ Эметин

Эметина гидрохлорид (Emetini hydrochloridum)
1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Алкалоид растения *Ipecacuanha*, назначают в качестве тканевого амебоцидного средства при тяжелом амебиазе, например, при абсцессе печени. Кумулирует (период полувыведения составляет около 5 суток).

Внимание! Применение эметина сопряжено с развитием тяжелых осложнений со смертельным исходом. Назначают в тяжелых случаях при неэффективности других, менее токсичных препаратов, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

Показания

Тяжелые формы кишечного и внекишечного амебиаза (при неэффективности или непереносимости нитроимидазолов), возможно, в комбинации с **хлорохином**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания почек, сердца и скелетных мышц.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей раннего возраста.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз в крови, токсический гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия, боли в сердце, *в тяжелых случаях* — развитие дегенеративного миокардита со смертельным исходом, *в исключительных случаях* — внезапная смерть.

Другие: мышечная слабость, проявления нефротоксичности, кожная сыпь, реакции в месте инъекции (включая некрозы).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутримышечно 1 мг/кг (не более 60 мг) 1 раз в день в течение 6–9 суток.

■ Пентамидин

Пентакаринат (Pentacarinat)
Aventis Порошок для инъекций: флакон 300 мг
Порошок для ингаляций: флакон 300 мг

Производное диамидина, оказывает антипротозойное действие путем блокады тимидинсинтетазы и нарушения синтеза ДНК. Активен в отношении *Pneumocystis carinii*, лейшманий и некоторых трипаносом (*T.b. gambiense*), а также некоторых грибов. Не проникает в ликвор. Накапливается в печени и почках (определяется там в течение нескольких месяцев).

Показания

- Пневмоцистная пневмония (при ВИЧ-инфекции) — профилактика (ингаляционно) и лечение (внутривенно, при непереносимости или неэффективности ко-тримоксазола).
- Лейшманиоз (обычно вводят глубоко в мышцу).
- Ранняя стадия африканского трипаносомоза (сонной болезни), вызванного *T.b. gambiense*. Не применяют для лечения заболевания, вызываемого *T.b. rhodesiense* (из-за широкого распространения устойчивости).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек.

Применение во время беременности может вызвать аборт, однако препарат назначают по жизненным показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Побочные действия

Нарушение функции почек (с протеинурией, гематурией, повышением уровня мочевины и креатинина в крови, гиперкалиемией), обычно полностью обратимое; тошнота, нарушение углеводного обмена (гипергликемия, затем инсулиновая недостаточность) и развитие панкреатита; *редко* — изменения картины периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), нарушение функции печени, гипокальциемия, аллергические реакции (включая синдром Стивенса-Джонсона). При быстром внутривенном введении возможно развитие артериальной гипотензии и обморока.

При применении ингаляций: кашель, одышка, бронхоспазм, слабость, анорексия, головокружение, сыпь.

Контроль

Артериальное давление, общий анализ крови, концентрация креатинина и глюкозы в крови ежедневно.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Для лечения пневмоцистной пневмонии назначают по 4 мг/кг (в разведении 5 % раствором глюкозы,

вводят в течение 1 ч) 1 раз в день в течение 2 недель.

В ранней стадии африканского трипаносомоза назначают по 4 мг/кг через день, на курс — 7–10 инъекций.

При почечной недостаточности дозу снижают на 30–50 %.

Внутримышечно ▶

При висцеральном и кожно-слизистом лейшманиозе вводят по 4 мг/кг 3 раза в неделю в течение 5–25 недель (при необходимости курс продляют).

При кожном лейшманиозе доза составляет по 3–4 мг/кг 1–2 раза в неделю до исчезновения кожных симптомов. При диффузном кожном лейшманиозе — по 3–4 мг/кг 1 раз в неделю в течение длительного времени (еще в течение 4 недель после того, как возбудитель не обнаруживают в соскобе кожи).

Ингаляционно ▶

Для профилактики пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов назначают по 300 мг 1 раз в месяц.

■ Меглюмина антимононат

Глюкантим (Glucantim)

Aventis 1,5 г/ампула 5 мл (425 мг сурьмы)

Соединение пентавалентной сурьмы (содержит около 28 % сурьмы), оказывает токсическое действие в отношении возбудителей лейшманиоза.

Показания

Кожный и висцеральный лейшманиоз.

Противопоказания

Легочной туберкулез, нарушение функции печени, выраженное нарушение функции почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы.

Побочные действия

Повышение температуры тела, кашель, миалгия, рвота, *при передозировке* — полиневриты, миокардит, нарушение функции почек и печени.

Контроль

ЭКГ, функция печени и почек (протеинурия, уровень креатинина в крови).

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят глубоко в мышцу, суточная доза обычно составляет 60 мг/кг, но во избежание реакций гиперчувствительности в первый день вводят $\frac{1}{4}$ дозы, во 2-й день — $\frac{1}{2}$ дозы, в 3-й день — $\frac{1}{4}$ дозы, и только начиная с 4-го дня — полную дозу. При появлении признаков токсичности или передозировки лечение приостанавливают, затем возобновляют в меньшей дозе. Полный курс включает 10–15 инъекций (из них 8–12 полной дозы). При необходимости и хорошей переносимости препарата через 4–6 недель курс повторяют в тех же или более высоких дозах (100 мг/кг).

При кожном лейшманиозе возможно местное применение препарата.

Средства для лечения малярии

Малярию вызывают простейшие рода *Plasmodium*. Они являются облигатными внутриклеточными организмами, которые размножаются в организме человека бесполом путем, в женских особях комаров рода *Anopheles* — половым.

Выделяют четыре вида плазмодиев. *P. malariae* вызывает перемежающуюся четырехдневную лихорадку, которая встречается в определенных тропических районах. Риск смерти и развития рецидивов невысок. Радикального излечения можно достичь при помощи монотерапии **хлорохином**.

P. ovale и *P. vivax* вызывают более тяжелую форму трехдневной лихорадки с более высокой вероятностью развития рецидивов. Для профилактики рецидивов после окончания приема **хлорохина** назначают **примахин**.

P. falciparum вызывает злокачественную малярию с трехдневной лихорадкой, нередко смертельную из-за молниеносного течения инфекции и/или ее рецидива после недостаточного лечения. В настоящее время отмечен рост устойчивости к мефлохину в Юго-Восточной Азии и Фансидару в Африке и Юго-Восточной Азии. Поэтому в качестве препаратов первого ряда для лечения неосложненной злокачественной малярии применяют **хинин**, комбинацию **прогуанил + атоваквон** (Маларон) или **артемизинин + люмефантрин** (Риамет). При подозрении на лекарственно-устойчивую малярию лечение хинином дополняют приемом **тетрациклинов** (см. стр. 675) или **пириметамина** в комбинации с **сульфаниламидами** (см. стр. 761). В тяжелых случаях вводят **хинин** парентерально.

Во время беременности применение хинина внутрь или парентерально считают безопасным. Избегают применения **мефлохина**, **доксидиклина** и комбинированного препарата **прогуанил + атоваквон**.

При неизвестном типе малярии или комбинации возбудителей лечение проводят, как при малярии *falciparum*.

Противомалярийные средства представлены в таблице 93–2 на стр. 757.

Химиопрофилактика малярии

Профилактический прием противомалярийных препаратов начинают за 1 неделю до отъезда в эндемичный район (при использовании **мефлохина** — за 2–3 недели), продолжают все время нахождения в этом районе и еще 4 недели после возвращения из очага.

Маларон (прогуанил + атоваквон); по 1 таблетке в день) начинают принимать за 1–2 дня до путешествия и заканчивают через 1 неделю после возвращения.

Схемы химиопрофилактики малярии см. таблице 93–3 на стр. 758.

■ Хлорохин

Авлоклор (Avloclor)

AstraZeneca Таблетки 250 мг

Делагил (Delagil)

ICN Таблетки 250 мг

Нивахин (Nivaquine)

Sanofi-Aventis Сироп 68 мг/5 мл: флакон 100 мл

Хингамин (Chingamine)

Многие производители Таблетки 250 мг

Производное 4-аминохинолина, тормозит синтез ДНК и вызывает гибель бесполой эритроцитарной форм всех видов плазмодиев, а также амёб (назначают при абсцессе печени в комбинации с **зметин**). В последнее время отмечено широкое распространение устойчивых *P. falciparum*. Описано также появление устойчивых к хлорохину *P. vivax*.

Из-за неспецифического противовоспалительного действия его применяют также при ревматических заболеваниях в качестве базисного средства (см. стр. 604).

Показания

- Малярия (все формы, за исключением *P. falciparum*): лечение и профилактика.
- Внекишечный амёбиаз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции зрения и поражение глаз (ретинопатия, кератопатия).

Осторожно назначают при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы, нарушении функции почек и печени, порфирии, псориазе, миастении *gravis* и эпилепсии.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, расстройство сна, психоз, судорожные припадки.

Со стороны органов зрения (при длительном применении): помутнение роговицы, поражение сетчатки, ухудшение зрения.

Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко): артериальная гипотензия, изменение ЭКГ.

Другие: изменение цвета волос и кожи (при длительном применении), фотосенсибилизация, кожная сыпь и зуд.

Взаимодействие с другими препаратами

Хлорохин повышает концентрацию *дигоксина* в крови.

Циметидин снижает содержание хлорохина в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения малярии в первые сутки принимают 10 мг/кг (1-я доза), затем через 6 ч 5 мг/кг (2-я доза), на 2-е и 3-е сутки — по 5 мг/кг/сутки. Всего на курс принимают 25 мг/кг.

Для профилактики малярии назначают взрослым по 500 мг дважды в первую неделю, затем 1 раз в неделю, детям — по 5 мг/кг 1 раз в неделю.

При амёбиазе доза для взрослых составляет по 500 мг 3 раза в день в течение 7 суток, затем по 250 мг 3 раза в день в течение еще 7 суток, после чего принимают по 750 мг 2 раза в неделю в течение 2–6 месяцев. Детям назначают в дозе 6 мг/кг/сутки, через 2 недели лечения дозу снижают вдвое.

■ Гидроксихлорохин

Плаквенил (Plaquenil)

Sanofi-Synthelabo Таблетки 200 мг (в форме сульфата)

Производное 4-аминохинолина. 200 мг гидроксихлорохина сульфат = 155 мг гидроксихлорохина основания, что эквивалентно 250 мг хлорохина фосфату.

Показания

- Малярия: профилактика и лечение (за исключением *P. falciparum*).
- Ревматические заболевания (см. стр. 619).

Противопоказания / Побочные действия

См. *Хлорохин*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При остром приступе малярии назначают взрослым в 1-й день 800 мг, через 4–6 ч — 2-ю дозу 400 мг, затем на 2–3-й день — по 400 мг/сутки. У детей схема предусматривает прием в качестве 1-й дозы 10 мг/кг (не более 800 мг), затем по 5 мг/кг (2–4-е дозы).

Для профилактики назначают взрослым по 400 мг 1 раз в неделю (в один и тот же день), детям — по 6,5 мг/кг, начиная за 1 неделю до поездки и продолжая еще 4 недели после возвращения из очага. Если химиопрофилактика начата поздно, принимают нагрузочную дозу 800 мг (для взрослых) или 12,9 мг/кг (для детей) на 2 приема с интервалом 6 ч.

Таблица 93–2. Антималарийные средства (JL Reid, PC Rubin, MR Walters, 2006)

| Лекарственные средства | Механизм действия | Применение | | Побочные действия, предосторожности |
|---------------------------------------|--|---|---|---|
| | | Лечение | Профилактика | |
| Хлорохин | Подавляет эритроцитарную фазу развития плазмодиев | Кроме малярии <i>falciparum</i> | В некоторых регионах мира в комбинации с прогуанилом | Желудочно-кишечные симптомы, сыпь, головная боль, избегают при эпилепсии. Осторожно при нарушении функции почек и печени. При передозировке возможны аритмии, судороги, потеря зрения |
| Прогуанил | Подавляет дигидрофолатредуктазу, предотвращает развитие плазмодиев в тканях | Неосложненная малярия <i>falciparum</i> в комбинации с атоваквоном (см. Маларон) | В комбинации с хлорохином и атоваквоном (Маларон) | Желудочно-кишечные симптомы, афтозные язвы. Осторожно при тяжелой почечной недостаточности. Во время беременности показан прием фолиевой кислоты |
| Мефлохин | Неизвестен; производное хинина. Разрушает неполовые формы паразитов (трофозоиты) | Неосложненная малярия <i>falciparum</i> в комбинации с производными артезуната; эффективен против других форм малярии, но в этом случае лучше использовать хлорохин | Да, но отмечена устойчивость в Юго-Восточной Азии и рост устойчивости в Африке | Желудочно-кишечные симптомы, головокружение, мультиформная эритема, нарушение сердечной проводимости, нейропсихические расстройства. Противопоказан при почечной и тяжелой печеночной недостаточности, при наличии в анамнезе психических расстройств, эпилепсии, нарушении сердечной проводимости, во время беременности и в период лактации. Избегают одновременного приема с другими препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ |
| Доксициклин (смотри стр. 675) | Подавляет синтез белка | В комбинации с хинином при <i>P. falciparum</i> | При устойчивости или противопоказаниях к применению хлорохина или мефлохина | Желудочно-кишечные симптомы, фотосенсибилизация, взаимодействие с варфарином |
| Атоваквон + прогуанил (Маларон) | Нарушение биосинтеза пиримидина, влияет на пре-эритроцитарную стадию развития | Начальное лечение неосложненной малярии <i>falciparum</i> | Начинают за 1–2 дня до путешествия, можно прекратить прием через 1 неделю после возвращения | Тошнота, изъязвление полости рта, гипонатриемия. Противопоказан во время беременности и в период лактации |
| Пириметамин + дапсон (Малоприм) | Дапсон — сульфон с антифолатной активностью (смотри стр. 697) | Нет | У пациентов с эпилепсией, у которых противопоказаны хлорохин и мефлохин | Гемолитическая анемия, угнетение костного мозга, гемолиз при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы |
| Пириметамин + сульфадоксин (Фансидар) | Пириметамин ингибирует метаболизм фолатов плазмодиев; сульфадоксин также нарушает синтез фолатов микробами | Да; дополнительное средство при <i>P. falciparum</i> при устойчивости к хлорохину | Нет | Тяжелые кожные реакции (включая синдром Стивенса-Джонсона), редко при однократном приеме |
| Примахин | Подавляет митохондриальный транспорт плазмодиев | Используют для эрадикации печеночных форм <i>P. vivax</i> и <i>P. ovale</i> | Нет | Тошнота, рвота, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия. Противопоказан при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, во время беременности и в период лактации |

| Лекарственные средства | Механизм действия | Применение Лечение | Профилактика | Побочные действия, предосторожности |
|--|--|---|--------------|--|
| Хинин | Эффективен в отношении неполовых форм всех четырех видов плазмодиев. Механизм действия не установлен | Лечение <i>P. falciparum</i> в комбинации с доксициклином или с однократным приемом Фансидара | Нет | Желудочковые аритмии (избегают одновременного применения средств, удлиняющих интервал QT на ЭКГ), гипогликемия, нечеткость зрения, звон в ушах, глухота, редко — гемолиз |
| Производные артемезинина (артемизинин, артезунат)* | Быстрый эффект в отношении молодых тропозоитов | Внутри применяют в виде монопрепарата или в комбинации с мефлохином или люмефантрином (Риамет) при неосложненной малярии <i>falciparum</i> . При тяжелой малярии <i>falciparum</i> вводят внутримышечно или внутривенно | Нет | Хорошо переносятся, серьезные побочные эффекты редки. Нейротоксичность, наблюдаемая у животных, не описана у людей. Люмефантрин может вызвать сердечную аритмию |

* Зарезервированы для лечения лекарственно-устойчивой малярии. Препараты не зарегистрированы в РФ.

Таблица 93–3. Схемы химиопрофилактики малярии (в мг)¹

| Возраст пациента | Вес пациента | Хлорохин | Прогуанил | Мефлохин | Доксициклин | Пириметамин + дапсон |
|-------------------------------------|---------------------------|----------|-----------|----------|--------------|----------------------|
| 1 раз в неделю | | | | | | |
| менее 12 недель ² | менее 6 кг | 37,5 | 25 | - | - | - |
| 12 недель — 11 месяцев ² | 6–9,9 кг | 75,0 | 50 | 62,5 | - | 1/4 таблетки |
| 1–3 лет | 10–15,9 кг | 112,5 | 75 | 62,5 | - | 1/4 таблетки |
| 4–7 лет | 16–24,9 кг | 150,0 | 100 | 125,0 | - | 1/2 таблетки |
| 8–12 лет | 25–44,9 кг | 225,0 | 150 | 187,5 | более 12 лет | 3/4 таблетки |
| старше 13 лет | с массой тела более 45 кг | 300,0 | 200 | 250,0 | 100 | 1 таблетка |

¹Маларон не предназначен для химиопрофилактики малярии у детей.

²Грудные дети, получающие грудное вскармливание от матерей, которые принимают противомалярийные средства, тем не менее нуждаются в химиопрофилактике.

■ Примахин

Примахин (Primaquine)

Таблетки 3 и 9 мг

8-Аминохинолин, оказывает действие на тканевые формы плазмодиев, что обуславливает его эффективность для эрадикации плазмодиев и предотвращения рецидивов.

Показания

Малярия — противорецидивный курс после терапии **хлорохином** при малярии, вызванной *P. ovale* и *P. vivax* (не назначают одновременно с хлорохином).

Противопоказания

Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы.

Безопасность применения во время беременности не установлена. Не назначают детям до 3 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе.

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы), метгемоглобинемия, лейкопения.

Взаимодействие с другими препаратами

Сульфаниламиды повышают риск развития миелосупрессии.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 15 мг/сутки в течение 2 недель (в случае развития устойчивости курс лечения

увеличивают до 3 недель), детям — 0,3 мг/кг/сутки. При высоком риске развития гемолитической анемии можно использовать другую схему: по 0,75 мг/кг 1 раз в неделю в течение 2 месяцев.

Для профилактики рецидива малярии у людей, вернувшихся из эндемичных районов, назначают по 0,25 мг/кг/сутки в течение 3–5 дней.

■ Хинин

Хинина сульфат (Chinini sulfatis)

Таблетки 250 и 500 мг

Хинина гидрохлорид (Chinini hydrochloride)

Таблетки 250 и 500 мг

Хинина дигидрохлорид (Chinini dihydrochloride)

50 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Алкалоид хинного дерева, первый антималярийный препарат. 100 мг основания = 169 мг хинина фосфата = 122 мг хинина дигидрохлорида = 122 мг хинина гидрохлорида = 121 мг хинина сульфата.

Показания

Препарат 1-го ряда при тропической малярии (вызывается *P. falciparum*) в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами.

Не применяют для химиопрофилактики малярии.

Описана возможность назначения для лечения мышечных спазмов ног (по 260–300 мг на ночь внутрь).

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания среднего и внутреннего уха, неврит зрительного нерва.

Осторожно назначают при нарушении сердечного ритма, сердечной сократимости и проводимости, а также при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы.

Не применяют во время беременности (оказывает тератогенное действие и усиливает тонус матки), грудное вскармливание следует прекратить. При лечении тропической малярии у детей высок риск развития гипогликемии.

Побочные действия

Отмечаются часто (у 25–30 % пациентов).

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы), метгемоглобинемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз. При тяжелой малярии возможен массивный гемолиз с гемоглинурийной лихорадкой.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще при парентеральном применении): боли в сердце, сердечная аритмия, снижение сократимости миокарда, артериальная гипотензия.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (за счет усиления высвобождения инсулина), особенно у детей и беременных.

Со стороны ЖКТ: горечь во рту, тошнота, рвота, боли в животе, редко — гепатит, гипопротромбинемия.

Другие: усиление сокращений матки, кожная сыпь, курареподобная миорелаксация.

При превышении концентрации хинина в крови более 7–10 мг/мл отмечается сильная головная боль, головокружение, тошнота, нарушение зрения, звон в ушах, рвота, тремор, сердцебиение. При внутривенном введении описаны смертельные случаи.

Взаимодействие с другими препаратами

Хинин усиливает действие *непрямых антикоагулянтов*, а также *миорелаксантов* (деполяризующих и недеполяризующих).

Замедляет выведение *сердечных гликозидов*.

Усиливает кардиотоксичность *хинидина*, *мефлохина* (мефлохин назначают не ранее 12 ч после последнего применения хинина).

Циметидин замедляет выведение хинина.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 600 мг 3 раза в день в течение 7 суток, в случае подозрения на наличие хинин-устойчивой малярии продолжают лечение **доксцилином** (200 мг/сутки в течение 7 суток), **клиндамицином** (по 450 мг через 8 ч в течение 7 суток) или комбинацией **пириметамина и сульфадоксина** (3 г однократно).

У детей доза составляет по 10 мг/кг 3 раза в день в течение 7 суток

Внутривенно ▶

При тяжелой малярии *P. falciparum* вводят нагрузочную дозу 15–20 мг/кг (не более 1,4 г) в разведении в течение 4 ч, затем назначают поддерживающую дозу по 10 мг/кг (не более 700 мг) через каждые 8–12 ч, пока пациент не сможет принимать препарат внутрь и не завершит 7-дневный курс. В последующем проводят эрадикацию тканевых форм плазмодиев, как указано выше.

Интенсивная схема предусматривает введение 7 мг/кг в течение 30 мин, затем 10 мг/кг в течение 4 ч. В последующем продолжают поддерживающее лечение, как указано выше.

Максимальная суточная доза у взрослых — 2 г (у беременных — 1 г).

Детям назначают 25 мг/кг/сутки на введения через каждые 8 ч сначала внутривенно, затем переходят на прием внутрь.

■ Мефлохин

Лариа́м (Lariam)

Roche

Таблетки 250 мг

Синтетическое производное 4-хинолинметанола, структурный аналог хинина. Описано появление мефлохин-устойчивых *P. falciparum*.

Показания

Лечения неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum* и хлорохин-устойчивыми *P. vivax* (т. к. мефлохин не приводит к эрадикации *P. vivax*, после окончания его курса назначают **примахин**).

Химиопрофилактика малярии (начинают за 2–3 недели до отъезда в очаг инфекции).

Внимание! Если мефлохин применяли для профилактики, его не следует использовать для лечения.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к хинину), нарушение функции почек и печени, психические расстройства или судороги в анамнезе, снижение сократительной способности миокарда.

Не применяют во время беременности. Женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию все время лечения и еще 2 месяца после прекращения приема мефлохина.

Не назначают детям до 3 месяцев.

Побочные действия

При назначении с целью профилактики обычно слабо выражены. Обычно развиваются при лечении малярии.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, потеря аппетита.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия или тахикардия, боли в грудной клетке, одышка, АВ блокада.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, беспокойство, расстройство сна, тремор, атаксия, депрессия, панические атаки, звон у ушах и вестибулярные расстройства. Возможно также снижение координации движений.

Другие: мышечная слабость, артралгия, миалгия, кожная сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона.

Взаимодействие с другими препаратами

Мефлохин не назначают одновременно с *хинином* и *хинидином*. При одновременном применении с *хлорохином* повышен риск развития судорог.

β-Блокаторы усиливают кардиотоксичность мефлохина (описано развитие внезапной смерти при одновременном применении).

Мефлохин снижает противосудорожный эффект *вальпроевой кислоты*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения малярии взрослым назначают 15–25 мг/кг (обычно 1250 мг = 5 таблеток) однократно или на 2–3 приема (с интервалом 6–8 ч), детям старше 2 лет — 15 мг/кг однократно.

Для профилактики взрослые принимают по 250 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем по 250 мг через неделю, дети старше 2 лет — по 5 мг/кг 1 раз в неделю. Длительность приема может достигать 1 года.

■ Пириметамин

Дараприм (Daraprim)

Glaxo

Таблетки 25 мг



Хлоридин (Chloridinum)

Многие

Таблетки 5 и 10 мг

производители

Производное диаминпиримидина, ингибирует дигидрофолатредуктазу и нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты. Активен в отношении малярийных плазмодиев, а также токсоплазм и лейшманий.

Не назначают в виде монотерапии; обычно комбинируют с *сульфаниламидами*. Комбинированные препараты с сульфадоксином и дапсоном см. далее.

Показания

- Малярия: лечение и профилактика.
- Токсоплазмоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга, дефицит фолиевой кислоты.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Во время беременности применяют по строгим показаниям (необходимо назначение препаратов *фолиевой кислоты*). Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: спастические боли в животе, сухость во рту, тошнота, рвота, атрофический глоссит.

Другие: головная боль, головокружение, лихорадка, бессонница, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Контроль

Общий анализ крови еженедельно и еще 2 недели после прекращения лечения.

Взаимодействие с другими препаратами

Фолиевая кислота снижает эффективность пириметамина.

Сульфаниламиды повышают риск миелотоксичности.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики малярии (в комбинации с *дапсоном*) назначают взрослым по 25 мг 1 раз в неделю, детям 5–10 лет — по 12,5 мг 1 раз в неделю.

Для лечения малярии (в комбинации с *сульфаниламидами*) доза для взрослых составляет по 50–75 мг 1 раз в день.

При токсоплазмозе (в комбинации с *сульфаниламидами*) начальная доза составляет 50 мг/сутки, затем по 25 мг 1 раз в день в течение 3–6 недель. При необходимости продолжить лечение делают 2-недельный перерыв.

При токсоплазмозном ретините (комбинируют с **клиндамицином**) начальная доза — 100 мг/сутки, затем назначают по 50 мг/сутки.

При токсоплазмозе у новорожденных назначают 1 мг/кг/сутки на 2 приема (в комбинации с **сульфаниламидами**) в течение 5 дней (сульфаниламиды продолжают принимать еще в течение 2 дней = всего 7 суток). Указанные циклы повторяют 3 раза с интервалом 1–2 недели. При иммунодефиците и обострении ретинита курс повторяют через 1–2 месяца.

■ Пириметамин + сульфадоксин

Фансидар (Fansidar)

Roche

Таблетки:
Пириметамин, 25 мг
Сульфадоксин, 500 мг
Р-р для инъекций: ампула 2,5 мл:
Пириметамин, 25 мг
Сульфадоксин, 500 мг

Комбинированный препарат пириметамина и сульфаниламида длительного действия.

Показания

- Малярия (добавляют к **хинину** для лечения тяжелой малярии, вызванной *P. falciparum*). Не рекомендован для профилактики.
- Токсоплазмоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, угнетении функции костного мозга.

Побочные действия

Угнетение функции костного мозга, бессонница, кожная сыпь (см. *Побочные действия / Сульфаниламиды*; стр. 684). Возможны также одышка, эозинофильная инфильтрация легких, кашель.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения малярии назначают взрослым 3 таблетки однократно, детям младше 4 лет — $\frac{1}{2}$ таблетки, 4–6 лет — 1 таблетка, 7–9 лет — 1,5 таблетки, 10–14 лет — 2 таблетки.

Для профилактики малярии доза составляет по 2–3 таблетки 1 раз в 4 недели (при сниженном иммунитете) или 1 раз в неделю (при полном отсутствии иммунитета). Прием начинают за 1 неделю до отъезда в эндемичный район и прекращают через 6 недель после возвращения из него.

При токсоплазмозе назначают взрослым по 2 таблетки 1 раз в неделю в течение 6–8 недель.

Парентерально ▶

Для лечения малярии вводят внутримышечно взрослым 7,5 мл однократно; у детей 10–14 лет доза составляет 5 мл, 7–9 лет — 3,5 мл, 4–6 лет — 2,5 мл, младше 4 лет — 1–1,5 мл.

■ Пириметамин + дапсон

Малоприм (Maloprim)

Glaxo

Таблетки:

Пириметамин, 12,5 мг
Дапсон, 100 мг

Комбинированный препарат для профилактики малярии, вызванной *P. falciparum*.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к сульфаниламидам).

Осторожно применяют при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы.

По показаниям назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Угнетение функции костного мозга, бессонница, кожная сыпь (см. *Побочные действия / Сульфаниламиды*; стр. 684). Возможны также одышка, эозинофильная инфильтрация легких, психотические расстройства, желтуха.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики назначают взрослым по 1 таблетке в неделю. Доза для детей см. таблицу 93–3 на стр. 758.

■ Прогуанил

Палудрин (Paludrine)

AstraZeneca

Таблетки 100 мг

Производное бигуанида, превращается в организме в активное соединение циклогуанид, которое ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу плазмодия.

При монотерапии к прогуанилу быстро развивается устойчивость. Комбинированный препарат прогуанил + атоваквон см. стр. 762.

Показания

Профилактика малярии, вызванной *P. falciparum*.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции почек, а также во время беременности (необходимо назначение фолиевой кислоты).

Побочные действия

Обычно возникают умеренно выраженные симптомы со стороны ЖКТ; возможны также изъязвление слизистой рта и стоматит, алопеция, *редко* — реакции гиперчувствительности вплоть до ангионевротического отека.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики назначают по 200 мг 1 раз в день, дозу для детей см. таблицу 93–3 на стр. 758.

■ Прогуанил + атоваквон

Маларон (Malarone)

Glaxo

Таблетки:
Прогуанил, 100 мг
Атоваквон, 250 мг

Комбинированный препарат для лечения неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*. Кроме того, его применяют для профилактики малярии в регионах с лекарственно-устойчивой малярией к хлорохину и мефлохину.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и расстройстве пищеварения (из-за снижения всасывания атоваквона).

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, изъязвление слизистой рта, стоматит, диарея, боли в животе, анорексия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница.

Другие: нарушение зрения, зуд, сыпь, алопеция.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для лечения малярии назначают взрослым и подросткам с массой тела более 40 кг по 4 таблетки 1 раз в день, детям 11–20 кг — по 1 таблетке в день, 21–30 кг — по 2 таблетки 1 раз в день, 31–40 кг — по 3 таблетки 1 раз в день. Курс лечения — 3 суток.

Для профилактики назначают взрослым по 1 таблетке 1 раз в день.

■ Артемизинин + люмефантрин

Риамет (Riamet)

Novartis

Таблетки:
Артемизинин, 20 мг
Люмефантрин, 120 мг

Комбинированный препарат для лечения неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*.

Противопоказания

Гиперчувствительность, сердечные аритмии в анамнезе, семейный анамнез внезапной смерти вследствие удлинения интервала QT, клинически значимая брадикардия, застойная сердечная недостаточность со снижением фракции выброса.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, печени, при одновременном применении препаратов, удлиняющих интервал QT, при наличии электролитных расстройств.

Во время беременности применяют, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Боли в животе, анорексия, диарея, тошнота, рвота, сердцебиение, кашель, головная боль, головокружение, нарушения сна, астения, парестезии, артралгия, миалгия, зуд, сыпь, *редко* — атаксия, гипестезия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет с массой тела свыше 35 кг в начальной дозе 4 таблетки сразу, затем по 4 таблетки через 8, 24, 36, 48 и 60 часов (всего 24 таблетки в течение 60 ч).

У детей с массой тела 5–15 кг разовая доза составляет 1 таблетку, общая — 6 таблеток за 60 ч, с массой тела 15–25 кг разовая доза составляет 2 таблетки, общая — 12 таблеток за 60 ч, с массой тела 25–35 кг разовая доза составляет 3 таблетки, общая — 18 таблеток за 60 ч.

Глава 94

Антигельминтные средства

При лечении паразитарных инвазий антигельминтные средства обычно комбинируют с гигиеническими мероприятиями. При наличии глистной инвазии лечение должны проходить все члены семьи. Выбор препаратов для лечения глистных инвазий смотри таблицу 94–1.

Таблица 94–1. Препараты для лечения глистных инвазий (С.П.Л. Трэвис, 2002)

| Паразит | Препарат 1-го ряда | Препарат 2-го ряда |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Нематоды | | |
| <i>Ascaris lumbricoides</i> | Мебендазол по 100 мг 2 раза в день в течение 3 суток | Левамизол * |
| <i>Necator americanus</i> | Мебендазол по 100 мг 2 раза в день | * |
| <i>A. duodenale</i> | То же | * |
| <i>E. vermicularis</i> | Мебендазол 100 мг однократно (повторяют через 2 недели) | * |
| <i>T. trichiura</i> | Мебендазол по 100 мг 2 раза в день в течение 3 суток | Альбендазол 4 мг/кг однократно |
| <i>S. sternocalis</i> | Тиабендазол по 1,5 г 2 раза в день в течение 3 суток | * |
| <i>Trichinella spiralis</i> | Тиабендазол 25 мг/кг/сут в течение 3 дней | |
| Цестоды | | |
| Разновидности <i>Taenia</i> | Никлозамид 2 г однократно | Празиквантел 10-20 мг/кг однократно |
| <i>D. latum</i> | То же | * |
| <i>Hymenolepsis nana</i> | То же | * |
| Разновидности <i>Echinococcus</i> | Альбендазол 800 мг/сут в течение 28 дней | Празиквантел* |
| Трематоды | | |
| <i>Clonorchis sinensis</i> | Празиквантел по 25 мг/кг 3 раза в день в течение 2 суток | |
| <i>Opisthorchis viverrani</i> | То же | |
| <i>Fasciola hepatica</i> | То же | |
| <i>Schistosoma japonicum</i> | То же | |
| <i>S. mansoni</i> | Празиквантел 40 мг/кг * | |

* Требуется консультация специалиста. Важно соблюдение общей гигиены.

■ Мебендазол

| | |
|---|---|
| Вермакар (Vermacare) <i>Pharmacare</i> | Таблетки 100 мг Суспензия для приема внутрь 100 мг/5 мл: флакон 30 мл |
| Веро-мебендазол (Vero-mebendazole) <i>Верофарм</i> | Таблетки 100 мг |
| Вермокс (Vermox) <i>Janssen-Cilag, Gedeon Richter</i> | Таблетки 100 мг |
| Вормин (Wormin) <i>Cadila</i> | Таблетки 100 мг |
| Мебендазол (Mebendazole) <i>Grindex</i> | Таблетки 100 мг |
| Солтрик (Soltrik) <i>ICN</i> | Таблетки 100 мг |

Подавляет синтез клеточного тубулина, нарушает утилизацию глюкозы и тормозит образование АТФ у гельминтов. Обладает широким спектром действия.

Показания

Энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихоцефалез, трихинеллез, тениидоз, эхинококкоз, смешанные гельминтозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 2 лет.

Побочные действия

Редко — тошнота, боли в животе.

При длительном приеме высоких доз возможны также рвота, диарея, головная боль, преходящее повышение активности в крови печеночных трансаминаз, лейкопения, эозинофилия, анемия, алоpecia, гематурия, цилидрурия, кожная сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного приема *алкоголя*.

Снижает потребность больных сахарным диабетом в *инсулине*.

После приема мебендазола нельзя принимать *слабительное*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При энтеробиозе назначают взрослым и детям старше 10 лет 100 мг однократно, детям 2–10 лет — 25–50 мг. При высоком риске повторной инвазии повторяют прием указанной дозы через 2–4 недели.

При аскаридозе, анкилостомидозе, стронгилоидозе, трихоцефалезе, тениидозе и смешанных гельминтозах принимают по 100 мг 2 раза в день в течение 3 суток.

При трихинеллезе доза составляет по 200–400 мг 3 раза в день в течение 3 суток, затем по 400–500 мг 3 раза в день на 4–10-й день лечения.

При эхинококкозе назначают по 500 мг 2 раза в день в первые 3 суток, затем 3 раза в день в течение следующих 3 суток. В дальнейшем назначают 25–30 мг/кг/сутки на 3–4 приема.

■ Албендазол

Азинокс (Azinoxum)

Экохиттех Таблетки 300 мг

Альбендазол (Albendazole)

Многие производители Таблетки 200 мг

Немозол (Nemazole)

Ирса Таблетки 200 и 400 мг
Суспензия внутрь 100 мг/5 мл:
флакон 20 мл

Оказывает антигельминтное действие путем избирательного подавления полимеризации тубулина и нарушения утилизации глюкозы.

Показания

Нейроцистицеркоз, эхинококкоз печени, легких и других органов (лечением выбора считают хирургическое), стронгилоидоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим производным бензимидазола), патология сетчатки глаза.

Не применяют во время беременности, женщины детородного возраста должны соблюдать надежную контрацепцию. Осторожно назначают в период лактации.

Побочные действия

Нарушение функции печени (повышение активности в крови трансаминаз отмечают у 16 % пациентов), угнетение функции костного мозга (редко), лихорадка, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, менингеальные симптомы, артериальная гипертензия, алопеция, сыпь, зуд, острая почечная недостаточность.

Контроль

Общий анализ крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Циметидин, *празиквантел* и *дексаметазон* повышают концентрацию албендазола в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При нейроцистицеркозе назначают пациентам с массой тела более 60 кг по 400 мг 2 раза в день, с массой тела менее 60 кг — 15 мг/кг/сутки на 2 приема (не более 800 мг/сутки) в течение 8–30 суток. Рекомендуют применять одновременно с *глюкокортикоидами* (в течение первой недели лечения для профилактики повышения внутричерепного давления) внутрь или внутривенно; может потребоваться назначение *противосудорожных средств*.

При эхинококкозе назначают вышеуказанные дозы 3 циклами по 28 дней с 2-недельными перерывами (албендазол можно назначать в до- и послеоперационном периоде).

■ Левамизол

Декарис (Decaris)

Gedeon Richter Таблетки 50 и 150 мг

Вызывает нервно-мышечную блокаду у чувствительных гельминтов и, кроме того, блокирует фумарат-редуктазу, нарушая их обменные процессы. Оказывает также иммуномодулирующее действие (см. стр. 786), назначают при колоректальном раке (в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства) в комбинации с **фторурацилом** (см. стр. 874).

Показания

Аскаридоз, анкилостомидоз, некатороз, стронгилоидоз, трихостронгилоидоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, агранулоцитоз (в т. ч. в анамнезе).

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, угнетении функции костного мозга, при цереброваскулярной недостаточности.

Избегают одновременного употребления *алкоголя*.

Не применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей младше 14 лет не установлена.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, *редко* — головокружение, головная боль, расстройство сна, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз (обычно при превышении доз, начинается в виде гриппоподобного синдрома; описаны смертельные случаи), тромбоцитопения, *крайне редко* — атаксия, парестезии, спутанность сознания.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 150 мг однократно на ночь, детям — 2,5 мг/кг однократно.

■ Никлозамид

Фенасал (Phenasal)

Многие производители Таблетки 250 мг

Противогельминтное средство, эффективен при инвазиях бычьим цепнем, широким лентецом и карликовым цепнем.

Показания

Тениаринхоз, дифиллоботриоз, тениидоз, гименолепидоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Атопический дерматит (обострение), аллергические реакции, *редко* — рвота.

Дозировка и применение**Внутри** ▶

Суточная доза для взрослых и подростков старше 12 лет составляет 2–3 г (8–12 таблеток), для детей в возрасте 5–12 лет — 1,5 г (6 таблеток), 2–5 лет — 1 г (4 таблетки), младше 2 лет — 0,5 г (2 таблетки).

При тениаринхозе и дифиллоботриозе принимают суточную дозу препарата однократно натощак или вечером через 3–4 ч после легкого ужина.

При тениидозе суточную дозу принимают натощак, через 2 ч принимают солевое слабительное. Через 1 месяц прием препарата повторяют без слабительного.

При гименолепидозе суточную дозу делят на 4 приема через каждые 2 ч (в 10.00, 12.00, 14.00 и 16.00), пищу принимают в 8.00, 13.00 и 18.00. Курс лечения — 4 суток. Через 4 дня курс лечения повторяют.

При рецидиве заболевания лечение повторяют. Длительность контрольных исследований составляет 6 месяцев, в упорных случаях — до 12 месяцев.

■ Пиперазин**Пиперазин (Piperazine)**

Многие производители Таблетки 200 и 500 мг

Оказывает противоглистное действие, вызывая паралич мускулатуры у чувствительных гельминтов.

Показания

Аскаридоз, энтеробиоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, органические поражения ЦНС, эпилепсия.

Осторожно назначают при нарушении функции почек, печени, а также во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, колики, диарея, головная боль, аллергические реакции (включая сыпь, зуд, ангионевротический отек, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона), *очень редко* — головокружение, нистагм, двоение в глазах, мышечная дискоординация, спутанность сознания, судороги (у пациентов с нарушением функции почек и органическим поражением ЦНС).

Дозировка и применение**Внутри** ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 15 лет по 1,5–2 г 2 раза в день в течение 2 суток, у детей

младше 1 года разовая доза составляет 200 мг, в возрасте 2–3 лет — 300 мг, 4–5 лет — 500 мг, 6–8 лет — 750 мг, 9–12 лет — 1 г, у подростков в возрасте 13–15 лет — 1,5 г.

■ Пирантел**Гельминтокс (Helmintox)**

Innotech Таблетки 125 и 250 мг
Суспензия внутрь 125 мг/2,5 мл:
флакон 15 мл

Немоцид (Nemocid)

Ipsa Таблетки 250 мг
Суспензия внутрь 50 мг/мл:
флакон 10 мл

Пирантел (Pyrantel)

Многие производители Таблетки 250 мг
Суспензия для приема внутрь
250 мг/5 мл: флакон 15 мл

Вызывает нервно-мышечную блокаду у чувствительных гельминтов.

Показания

Энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидоз, некалороз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания печени.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена (грудное вскармливание рекомендуют прекратить).

Побочные действия

Со стороны ЖКТ (редко): тошнота, рвота, боли в животе, диарея, преходящее повышение активности печеночных трансаминаз.

Другие (в исключительных случаях): головная боль, головокружение, расстройство сна, кожная сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами

Усиливает токсичность левамизола.

Дозировка и применение**Внутри** ▶

При энтеробиозе и аскаридозе принимают однократно: взрослые с массой тела более 75 кг — 1 г, с массой тела менее 75 кг — 750 мг, грудные дети с массой тела менее 10 кг — 125 мг, 10–20 кг — 250 мг, 20–30 кг — 375 мг, 30–40 кг — 500 мг, 40–50 кг — 625 мг.

При энтеробиозе может быть необходимо принять препарат повторно в той же дозе через 3 недели.

При инвазии *Necator americanis* или при тяжелом анкилостомидозе назначают в суточной дозе взрослым с массой тела более 75 кг — 2 г на 1–2 приема, с массой тела менее 75 кг — 1,5 г, детям старше 6 лет — 0,5 г на 20 кг веса тела, младше 6 лет — 125 мг на 10 кг. Курс лечения — 2–3 дня.

При легком анкилостомидозе может быть достаточен однократный прием в дозе 10 мг/кг.

■ Празиквантел

Бильтрицид (Biltricide)

Bayer

Таблетки 600 мг

Противогельминтное средство широкого спектра, эффективен при инвазиях ленточными червями и трематодами.

Показания

Шистосомоз, описторхоз, клонорхоз, парагонимоз, метагонимоз, фасциолепсидоз и другие трематодозы; кишечные цестодозы (тениидоз, гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз); нейроцистицеркоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, цистицеркоз глаз (из-за опасности поражения тканей глаза).

Не назначают в I триместре беременности, в дальнейшем назначают по строгим показаниям. Грудное вскармливание следует временно прекратить (в день приема и еще в течение 72 ч). Безопасность применения у детей до 4 лет не установлена.

Побочные действия

Головная боль, головокружение, сонливость, миалгия, боли в животе, тошнота, рвота, *редко* — лихорадка, кожная сыпь, преходящее повышение активности печеночных трансаминаз в крови.

При лечении нейроцистицеркоза возможны явления менингизма, повышение внутричерепного давления, гипертермия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Препарат назначают по специальным схемам. Разовая доза составляет обычно 10–50 мг/кг.

При шистосомозе доза составляет 40 мг/кг однократно (в некоторых регионах ее увеличивают до 60 мг/кг).

При кишечных инвазиях, вызванных трематодами, назначают 25 мг/кг однократно, при поражении печени и легких дозу повышают до 25 мг/кг 3 раза в день в течение 2 суток (однако может быть эффективна однократно принятая доза 25 мг/кг). Для эрадикации *Fasciola hepatica* обычно требуется более высокая доза.

При цестодозах взрослым и детям старше 4 лет назначают:

- ✓ при кишечном тениидозе — 5–10 мг/кг однократно,
- ✓ при гименолепиазе — 15–25 мг/кг однократно,
- ✓ при дифиллоботриозе — 10–25 мг/кг однократно,
- ✓ при цистицеркозе — 50 мг/кг/сутки на 3 приема в течение 14 дней (за 2–3 дня до лечения назначают **глюкокортикоиды** и продолжают их прием все время лечения),
- ✓ при кожном цистицеркозе — 60 мг/кг/сутки на 3 приема в течение 6 дней.

Средства, влияющие на иммунитет

| | |
|---|-----|
| 95. Средства для активной и пассивной иммунизации _____ | 767 |
| 96. Иммуномодуляторы. Интерлейкины. Интерфероны _____ | 783 |
| 97. Иммунодепрессанты _____ | 801 |

Глава 95

Средства для активной и пассивной иммунизации

Активную иммунизацию проводят при помощи вакцин и анатоксинов. Вакцины представляют собой суспензию живых или убитых микроорганизмов или их компонентов; анатоксины содержат бактериальные продукты (токсины), которые подверглись обработке, но сохранили способность стимулировать выработку специфических антител.

Живые ослабленные (аттенуированные) вакцины формируют стойкий иммунитет обычно после первой прививки (но менее стойкий, чем после перенесенного заболевания), инактивированные (убитые) — после 2–3-кратного применения. Вакцины могут содержать бактерии, вирусы или риккетсии (против лихорадки Ку и сыпного тифа).

Для **пассивной иммунизации** (для лечения или с целью экстренной профилактики) используют сыворотки, иммуноглобулины и антитоксины.

Сыворотка — это препарат антител, полученный из крови человека или животных (лошадей) и обеспечивающий специфический или неспецифический иммунитет против инфекционных агентов или ядов. Антитоксическая сыворотка — это препарат антител, действующих на специфические токсины (например, дифтерии и столбняка).

Стерильный раствор сыворотки, содержащий антитела, полученные из крови человека, называют иммуноглобулином.

Общие противопоказания для вакцинации

Острые заболевания или обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления; при легких острых респираторных и кишечных инфекциях допускается вакцинация после нормализации температуры).

Повторную вакцинацию не проводят также при выраженной реакции на первую прививку (при развитии фебрильных судорог перед последующей вакцинацией применяют антипиретики).

Живые вакцины не вводят при злокачественных новообразованиях, заболеваниях системы крови, иммунодефиците (допустимо применять не ранее 6 месяцев после окончания применения супрессивной и химиотерапии и не ранее 3 месяцев после прекращения глюкокортикоидной терапии).

Живые вакцины также обычно не применяют во время беременности.

|| Внимание! Вакцины не вводят внутривенно.

Побочные действия

Некоторые вакцины вызывают минимум побочных действий (например, полиомиелитная); другие

могут вызывать легкую форму заболевания (корь, краснуха). В первые 2 суток после вакцинации возможны субфебрильное (редко выше 38°C) повышение температуры тела, общее недомогание, гиперемия и отек в месте инъекции. Редко встречаются реакции гиперчувствительности, обычно нетяжелые, но описаны случаи смертельного анафилактического шока.

Наиболее частым побочным действием при применении средств для пассивной иммунизации являются реакции гиперчувствительности, в т. ч. сыпороточная болезнь и анафилактический шок.

Внимание! При применении средств для активной и пассивной иммунизации следует обеспечить наблюдение за пациентами в течение 30 мин и иметь под рукой средства для лечения анафилактического шока.

Дозировка и применение

Календарь прививок см. таблицу 95–1. Дозировку и применение вакцин календарных прививок см. таблицу 95–2, иммунизирующих средств, применяемых по эпидемиологическим показаниям — таблицу 95–3 на стр. 772–779.

Внимание! Для определения чувствительности пациента к белкам лошадиной сыворотки гетерологические иммунизирующие средства вводят **по Безредко**: сначала подкожно в область предплечья 0,1 мл сыворотки, разведенной 1:100. Если через 20 мин диаметр покраснения не превышает 1 см, вводят сыворотку без разведения в объеме 1 мл в область плеча. При отсутствии реакции вводят полную дозу.

В случае положительной реакции на кожную пробу препараты с профилактической целью не вводят; с целью лечения препараты вводят по жизненным показаниям согласно сопроводительной инструкции.

Таблица 95–1. Календарь прививок (Приказ МЗ РФ от 27.06.2001 с изменениями 2007 года)

| Возраст | Наименование прививки |
|-------------------------------------|--|
| Новорожденные (в первые 24 ч жизни) | 1-я вакцинация против гепатита В |
| Новорожденные (3–7 дней) | Вакцинация против туберкулеза (БЦЖ-М или БЦЖ) |
| Дети: 1 месяц | 2-я вакцинация против гепатита В (дети из групп риска) |
| 2 месяца | 3-я вакцинация против гепатита В (дети из групп риска) |
| 3 месяца | 2-я вакцинация против вирусного гепатита В |
| | 1-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита |
| 4,5 месяца | 2-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита |
| 6 месяцев | 3-я вакцинация против вирусного гепатита В |
| | 3-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита |
| 12 месяцев | 4-я вакцинация против вирусного гепатита В (дети из групп риска) |
| | Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита |

| Возраст | Наименование прививки |
|--|---|
| 18 месяцев | 1-я ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита |
| 20 месяцев | 2-я ревакцинация против полиомиелита |
| 6 лет | Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита |
| 6–7 лет | 2-я ревакцинация против дифтерии, столбняка |
| 7 лет | Ревакцинация против туберкулеза (БЦЖ) |
| 14 лет | 3-я ревакцинация против дифтерии, столбняка |
| | Ревакцинация против туберкулеза (БЦЖ) |
| | 3-я ревакцинация против полиомиелита |
| взрослые от 18 лет | Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации |
| Дети в возрасте 1–17 лет, взрослые 18–55 лет, не привитые ранее | Вакцинация против вирусного гепатита В |
| Дети в возрасте 1–17 лет, не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи; девушки 18–25 лет, не болевшие, не привитые ранее | Иммунизация против краснухи |
| Дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–11 классов, студенты высших и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и другие), взрослые старше 60 лет | Вакцинация против гриппа |
| Подростки и взрослые в возрасте до 35 лет, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против кори; контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против кори — без ограничения по возрасту | Иммунизация против кори |

Таблица 95–2. Дозировка и применение календарных прививок

| Вакцина | Описание | Дозировка и применение |
|---|---|---|
| Вирусный гепатит В | | |
| Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая Шанвак В (Shanvac В) Shantha | Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В | <i>Взрослым:</i> 1 мл (20 мкг) внутримышечно, <i>детям и подросткам младше 19 лет:</i> 0,5 мл (10 мкг). Пациентам отделения гемодиализа — 2 мл |
| Эбербиовак НВ (Heberbiovac НВ) Heber Biotec | | |
| Энджерикс В (Engerix В) Glaxo | Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В | <i>Взрослым старше 19 лет:</i> 1 мл (20 мкг) внутримышечно; <i>детям и подросткам младше 19 лет:</i> 0,5 мл (10 мкг); 1-ю дозу вводят сразу после рождения. Вакцинацию повторяют через 1 и 6 месяцев (обычно); или через 1, 2 и 12 месяцев (для детей с высоким риском заражения). <i>Быстрая иммунизация взрослых:</i> на 0, 7 и 21 день, ревакцинация через 12 месяцев |
| Эувакс (Euvax) Aventis Pasteur | Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В | <i>Взрослым и подросткам старше 15 лет:</i> 20 мкг, <i>детям младше 15 лет:</i> 10 мкг |
| Н-В-Вакс II (Н-В-Vax II) Merck | Рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В | <i>Взрослым старше 20 лет:</i> по 10 мкг трехкратно с интервалом не менее 1 месяца; <i>подросткам 11–19 лет:</i> по 5 мкг трехкратно; <i>новорожденным от матерей с отрицательным HBsAg и детям младше 11 лет:</i> по 2,5 мкг трехкратно; <i>новорожденным от матерей с положительным HBsAg:</i> в течение первых 7 дней жизни 5 мкг одновременно с введением противовирусного иммуноглобулина (см. стр. 773), ревакцинация по 5 мкг через 1 и 6 месяцев; <i>пациентам отделения гемодиализа:</i> по 40 мкг трижды с интервалом 1 и 6 месяцев |
| Вирусный гепатит А и В | | |
| Твинрикс (Twinrix) Glaxo | Комбинированный препарат: рекомбинантная вакцина против вирусного гепатита В (20 мкг/мл) и инактивированная вакцина против вирусного гепатита А (720 ЕД/мл) | <i>Взрослым:</i> по 1 мл внутримышечно трехкратно с интервалом 1 и 6 месяцев, <i>детям 1–15 лет:</i> по 0,5 мл внутримышечно по указанной схеме. Быстрая иммунизация взрослых: на 0, 7 и 21 день, ревакцинация через 12 месяцев |
| Туберкулез | | |
| Туберкулезная сухая вакцина (БЦЖ) | Противопоказания: у новорожденных не применяют при массе тела менее 2500 г, генерализованной БЦЖ-инфекции у других детей в семье и при первичном иммунодефиците; для других возрастных групп: положительная или сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л, туберкулез или инфицирование микобактериями в анамнезе | 0,1 мл (50 мкг) внутрикожно на 4–7-й день жизни. Ревакцинацию проводят у детей 7 и 14 лет с отрицательной реакцией Манту |
| Туберкулезная сухая вакцина для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) | Противопоказана при массе тела менее 2000 г, генерализованной БЦЖ-инфекции у других детей в семье и первичном иммунодефиците | 0,1 мл (25 мкг) внутрикожно |
| Коклюш, дифтерия, столбняк | | |
| Коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая вакцина (АКДС) | Вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка. Противопоказана при прогрессирующих заболеваниях нервной системы и афебрильных судорогах в анамнезе | По 0,5 мл внутримышечно трехкратно (в 3, 4 и 5 месяцев) с ревакцинацией в 18 месяцев. Если ребенок не прививался до 3 лет 11 месяцев и 29 дней, используют АКДС или АКДС-М-анатоксин (см. ниже) |



| Вакцина | Описание | Дозировка и применение |
|--|--|--|
| Коклюш, дифтерия, столбняк | | |
| Инфанрикс (Infanrix) <i>Glaxo</i> | Вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка | По 0,5 мл внутримышечно или подкожно, схему см. АКДС |
| Тетракок 05 (Tetracoq 05) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. См. АКДС; осторожно назначают при аллергии на стрептомицин | По 0,5 мл внутримышечно или подкожно, схему см. АКДС |
| Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин) | Вакцина против дифтерии и столбняка для детей в возрасте от 3 месяцев до 6 лет, переболевших коклюшем или с противопоказанием к применению АКДС | По 0,5 мл внутримышечно 2 инъекции с интервалом 1 месяц, ревакцинация через 9–12 месяцев. Детям, привитым АКДС однократно, вводят 1 раз, затем через 9–12 месяцев. Детей, привитых АКДС дважды, ревакцинируют через 9–12 месяцев |
| ДТ Вакс (DT Vax) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина против дифтерии и столбняка для детей в возрасте от 2 месяцев до 8 лет (см. АДС-анатоксин) | По 0,5 мл внутримышечно трижды с интервалом 1–2 месяца, ревакцинация 0,5 мл через 1 год после последней инъекции, в последующем — через 5 лет |
| Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин) | Анатоксин против дифтерии и столбняка для детей старше 6 лет, подростков и взрослых | Вводят 0,5 мл внутримышечно или подкожно; при первичной вакцинации — дважды с интервалом 1–1,5 месяца, при вторичной вакцинации — однократно |
| Имовакс ДТ Адюльт (Imovax DT Adult) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина против дифтерии и столбняка для взрослых и детей старше 8 лет (см. АДС-анатоксин) | По 0,5 мл внутримышечно или подкожно трижды с интервалом 1 месяц, ревакцинация через 1 год, затем по 0,5 мл через каждые 5–10 лет |
| Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин) | Анатоксин для активной и экстренной иммунизации столбняка. Не применяют в I половине беременности | 0,5 мл подкожно (см. инструкцию по применению) |
| Полиомиелит | | |
| Полиомиелитная вакцина | Для профилактики полиомиелита у детей старше 3 месяцев. В исключительных случаях возможно развитие вакцино-ассоциированного полиомиелита | По 2–4 капли (в зависимости от формы выпуска) внутрь трехкратно (в 3, 4,5 и 6 месяцев), ревакцинация трехкратно в 18 месяцев, 20 месяцев и 14 лет |
| Полио Сэбин Веро (Polio Sabin Vero) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина живая ослабленная трехвалентная против полиомиелита. Не применяют во время беременности (однако вакцинация не является показанием для прерывания беременности) | По 0,5 мл (монодозовая упаковка) или по 2 капли (мультidosовая упаковка) внутрь трижды с интервалом не менее 4 недель. Ревакцинация через 1 год, затем через каждые 5 лет |
| Имовакс Полио (Imovax Polio) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина инактивированная трехвалентная против полиомиелита. Противопоказана при аллергии на стрептомицин | По 0,5 мл внутримышечно или подкожно трехкратно, начиная с 3 месяцев, с интервалом не менее 1 месяца. Ревакцинация через год после последней инъекции, затем через каждые 10 лет |
| Тетракок 05 (Tetracoq 05) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита | См. выше |

| Вакцина | Описание | Дозировка и применение |
|--|--|--|
| Корь, эпидемический паротит, краснуха | | |
| Коревая культуральная живая сухая вакцина | Вакцина против кори для плановой и экстренной профилактики у лиц, ранее не болевших корью и не привитых против нее. Осторожно назначают при аллергии на аминокгликозиды, белок куриных яиц, при злокачественных заболеваниях крови и новообразованиях, во время беременности | По 0,5 мл подкожно в 12 месяцев, затем в 6 лет; экстренная профилактика: вводят пациентам старше 12 месяцев, не болевшим корью и ранее не привитым против нее не позже 72 ч после контакта с больным |
| Рувакс (Rouvax) <i>Aventis Pasteur</i> | Живая ослабленная вакцина против кори (см. выше) | 0,5 мл внутримышечно или подкожно; детей, вакцинированных до 1 года, рекомендуют ревакцинировать через 6 месяцев |
| Паротитная культуральная живая сухая вакцина | Вакцина против эпидемического паротита (для плановой и экстренной профилактики) | По 0,5 мл подкожно в 12 месяцев и 6 лет |
| Рудивакс (Rudivax) <i>Aventis Pasteur</i> | Живая ослабленная вакцина против краснухи для детей старше 1 года (у детей младше 1 года она может быть неэффективна), девочек препубертатного возраста и женщин детородного возраста. Не применяют во время беременности; женщинам следует соблюдать надежную контрацепцию еще в течение 2 месяцев после прививки | 0,5 мл подкожно (или внутримышечно) однократно. Девочкам препубертатного возраста (11–13 лет) проводят ревакцинацию без проведения иммунологических проб |
| Эрвевакс (Ervevax) <i>Glaxo</i> | Живая ослабленная вакцина против краснухи (см. Рудивакс) | По 0,5 мл подкожно (или внутримышечно) в 12–15 месяцев и в 6 лет. Для иммунизации ранее не привитых подростков и взрослых (вне беременности) препарат вводят однократно |
| Паротитно-коревая культуральная живая сухая вакцина | Живая ослабленная вакцина против кори и эпидемического паротита. Противопоказана во время беременности | По 0,5 мл подкожно (или внутримышечно) в 12 месяцев и в 6 лет; <i>экстренная профилактика:</i> вводят детям в 12 месяцев, подросткам и взрослым (ранее не привитым) не позже 72 ч после контакта с больным |
| Тривакцина | Живая ослабленная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи. Противопоказана во время беременности | По 0,5 мл подкожно в 12 месяцев и в 6 лет |
| Приорикс (Priorix) <i>Glaxo</i> | См. выше Тривакцина | См. выше <i>Тривакцина</i> |
| MMR II <i>Merck</i> | См. выше Тривакцина | См. выше <i>Тривакцина</i> |
| Вирусный гепатит В, дифтерия, коклюш, столбняк | | |
| Бубо-кок (Bubo-Coc) <i>Комбиотех</i> | Комбинированная рекомбинантная дрожжевая вакцина против вирусного гепатита В и АКДС для детей в возрасте до 4 лет | Детям, не вакцинированным против гепатита В до 3-х месячного возраста, вводят по 0,5 мл трехкратно в 3, 4,5 и 6 месяцев |
| Бубо-М (Bubo-M) <i>Комбиотех</i> | Комбинированная рекомбинантная дрожжевая вакцина против вирусного гепатита В и АДС-М для ранее не привитых детей старше 6 лет и взрослых | По 0,5 мл внутримышечно, затем через 1 месяц и через 6 месяцев после первой прививки |
| Тританрикс-НВ (Tritanrix-НВ) <i>Glaxo</i> | Комбинированная вакцина против вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка | <i>Детям 6 месяцев–7 лет:</i> содержимое флакона внутримышечно или подкожно по схеме — в 1,5, 2,5 и 3,5 месяца; или в 2, 4 и 6 месяцев; или в 3, 4 и 5 месяцев; или в 3, 4, 5 и 6 месяцев |

Таблица 95–3. Дозировка и применение иммунизирующих средств по эпидемиологическим показаниям

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|---|--|--|
| Бешенство | | |
| Антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая вакцина | Лечебно-профилактическая иммунизация лиц, имевших контакт или пострадавших от укусов бешеными или неизвестными животными (при тяжелых укусах — в комбинации с антирабическим иммуноглобулином; см. ниже). Абсолютных противопоказаний для применения с лечебной целью нет. В течение всего курса и еще 6 месяцев после его окончания нельзя употреблять алкоголь; избегают также переохлаждения, переутомления и перегревания. Профилактику не применяют во время беременности | <i>Профилактический режим:</i> 3 внутримышечных инъекции на 0, 7 и 30 сутки, ревакцинация через 1 год однократно, затем через каждые 3 года <i>Лечебно-профилактический режим:</i> 6 внутримышечных инъекций на 0, 3, 7, 14, 30 и 90 сутки Внимание! В случае, если у животного при наблюдении в течение 10 суток не появились признаки бешенства, лечение прекращают |
| Рабивак-Внуково-32 <i>Микроген</i> | Антирабическая культуральная инактивированная сухая вакцина (смотри выше) | <i>Профилактический режим:</i> по 5 мл внутримышечно (по 2,5 мл в разные участки тела) на 0, 7 и 30 сутки <i>Лечебно-профилактический режим:</i> в зависимости от наличия предшествующей вакцинации и тяжести укуса — от 7 до 21 ежедневных внутримышечных инъекций |
| Рабипур (Rabipur) <i>Novartis</i> | То же | <i>Профилактический режим:</i> по 1 мл внутримышечно на 0, 28, 56 и 365 сутки или на 0, 7, 21 и 365 сутки <i>Лечебно-профилактический режим:</i> по 1 мл внутримышечно на 0, 3, 7, 14, 30 и 90 сутки. При тяжелых укусах первую дозу повышают вдвое. Ранее иммунизированным вводят по 1 мл на 0, 3 и 7 день |
| Имогам Раж (Imogam Rabies) <i>Aventis Pasteur</i> | Человеческий иммуноглобулин для экстренной профилактики бешенства (в комбинации с антирабической вакциной), желателен в первые 24 ч после возможного инфицирования (не позже 7-го дня) | 20 МЕ/кг однократно (нельзя вводить повторно), причем $\frac{1}{2}$ дозы вводят внутримышечно (желательно, вместе с дозой вакцины), $\frac{1}{2}$ — инфильтрируют кожу вокруг раны |
| Имуноглобулин антирабический лошадиный жидкий | Лошадиный иммуноглобулин для экстренной профилактики бешенства (в комбинации с антирабической вакциной) | 40 МЕ/кг однократно по Безредко (см. стр. 739) |
| Ботулизм | | |
| Противоботулинические сыворотки типов А, В, С, Е и F, очищенные концентрированные жидкие | Лечение и экстренная профилактика ботулизма | <i>Для лечения:</i> внутривенно капельно в разведении 200 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида по 10 000 МЕ типов А и Е и 5000 МЕ типа В <i>Для профилактики:</i> внутримышечно $\frac{1}{2}$ лечебной дозы |
| Бруцеллез | | |
| Бруцеллезная живая сухая вакцина | Профилактика бруцеллеза у взрослых. Противопоказана при перенесенном бруцеллезе, при аллергических и системных заболеваниях соединительной ткани, заболеваниях крови, распространенных болезнях кожи, злокачественных новообразованиях | См. инструкцию по применению |
| Бруцеллезная лечебная вакцина | Лечение острого, подострого и хронического бруцеллеза в стадии суб- и декомпенсации. Противопоказана при декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, при заболеваниях крови, почек, печени, органических поражениях ЦНС, при неврите слухового или зрительного нерва, активном ревматизме и туберкулезе, а также во время беременности | См. инструкцию по применению |

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|--|---|--|
| Брюшной тиф | | |
| Брюшнотифозная спиртовая сухая вакцина (Тифивак) | Профилактика брюшного тифа у взрослых. Противопоказана при острых и хронических заболеваниях печени и желчных путей, почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринных заболеваниях, бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях, заболеваниях соединительной ткани, крови, ЦНС, злокачественных новообразованиях, а также во время беременности | <i>Профилактика у взрослых:</i> 0,5 мл подкожно, вторая инъекция через 25–30 суток в дозе 1 мл подкожно. Ревакцинация через 2 года в дозе 1 мл подкожно |
| Вианвак <i>Гритвак</i> | Брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая вакцина для профилактики брюшного тифа у взрослых и детей старше 3 лет | 0,5 мл подкожно однократно, ревакцинация через 3 года в той же дозе |
| Тифим Ви (Typhim Vi) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина для профилактики брюшного тифа у взрослых и детей старше 5 лет | 0,5 мл подкожно однократно, ревакцинация через 3 года в той же дозе |
| Вирусный гепатит А | | |
| ГЕП-А-ин-ВАК (HEP-A-in-VAC) <i>Вектор-БиАльгам</i> | Вакцина для профилактики гепатита А у пациентов старше 3 лет | <i>Взрослым:</i> по 1 мл (50 ИФА ЕД — 25 нг); <i>подросткам и детям старше 3 лет:</i> по 0,5 мл двукратно внутримышечно с интервалом 6–12 месяцев |
| Аваксим (Avaxim) <i>Aventis Pasteur</i> | Вакцина для профилактики гепатита А у пациентов старше 2 лет. Осторожно применяют во время беременности и в период лактации | <i>Взрослым и детям старше 2 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно, ревакцинация через 6–12 месяцев в той же дозе |
| Вакта (Vaqta) <i>Merck</i> | Вакцина для профилактики гепатита А у пациентов старше 2 лет. Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена | <i>Детям старше 2 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно, <i>взрослым:</i> 1 мл. Ревакцинация через 6–18 месяцев в тех же дозах |
| Хаврикс и Хаврикс 720 (Havrix) <i>Glaxo</i> | Вакцина для профилактики гепатита А у пациентов старше 1 года. Хаврикс содержит 1440 ЕД, вакцина для детей Хаврикс 720 — 720 ЕД. Не применяют во время беременности | <i>Взрослым старше 19 лет:</i> 1440 ЕД (1 мл); <i>детям и подросткам 1–19 лет:</i> 720 ЕД (0,5 мл) внутримышечно. Ревакцинация через 6–12 месяцев в тех же дозах |
| Вирусный гепатит В | | |
| Иммуноглобулин человека против гепатита В | Препарат для пассивной иммунизации в группе высокого риска заражения. Новорожденным от матерей, перенесшим вирусный гепатит В в III триместре, и ранее непривитым необходима вакцинация | <i>Новорожденным:</i> 1 мл внутримышечно; <i>лицам других возрастных групп с высоким риском заражения:</i> 5 мл, затем через 1 месяц введение повторяют в тех же дозах |
| Антигеп (Antihep) <i>Комбиотех</i> | Смотри выше | <i>Новорожденным:</i> 100 МЕ внутримышечно в первые 12 ч после рождения; <i>при опасности заражения:</i> из расчета 6–8 МЕ/кг; <i>при высоком риске:</i> взрослым и детям старше 10 лет — из расчета 6–8 МЕ/кг, детям до 10 лет — 100 МЕ |
| Гепатект (Hepatect) <i>Biotest</i> | Специфический иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного применения | <i>При опасности заражения:</i> 0,12–0,2 мл/кг (не менее 10 мл), <i>при высоком риске (пациентам отделения гемодиализа):</i> 0,14 мл/кг (не менее 10 мл), <i>при трансплантации печени:</i> 200 мл однократно, затем 40 мл/сутки в течение 7 дней, продолжают лечение под контролем содержания Ig G в крови в течение не менее 6 месяцев. <i>Новорожденным:</i> сразу после рождения 0,4 мл/кг (не менее 2 мл). Скорость введения 1 мл/мин |
| Ветряная оспа | | |
| Варилрикс (Varilrix) <i>Glaxo</i> | Вакцина для профилактики ветряной оспы | Детям от 12 месяцев до 13 лет: 1 доза (0,5 мл) подкожно, подросткам старше 13 лет и взрослым: 2 дозы с интервалом между введениями 6–10 недель |



| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|---|---|---|
| Газовая гангрена | | |
| Противогангренозная поливалентная очищенная концентрированная лошадиная жидкая сыворотка | Лечение и профилактика газовой гангрены (и других гангренозных заболеваний) | <i>Для лечения:</i> 150 000 МЕ (по 50 000 МЕ каждого из 3 типов антигенов) внутривенно капельно в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида. <i>Для профилактики:</i> внутримышечно в суммарной дозе 30 000 МЕ (по 10 000 МЕ каждого из 3 типов антигенов) |
| Герпетическая инфекция | | |
| Витагерпавак (VitaHerpavac) <i>Витафарма</i> | Профилактика рецидивов герпетической инфекции. Противопоказана при злокачественных новообразованиях, аллергических заболеваниях, аллергии на белок куриных яиц, гентамицин, а также во время беременности | По 0,2 мл внутривожно 5 инъекций с интервалом 3–4 суток (цикл можно повторить через 7–10 суток). Повторную вакцинацию проводят через 6 месяцев (1–2 цикла по 5 инъекций) |
| Грипп | | |
| Гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная вакцина для взрослых | Профилактика гриппа у пациентов старше 16 лет. Противопоказана при аллергии на белок куриных яиц, хронических заболеваниях легких, хроническом рините, злокачественных новообразованиях, заболеваниях крови, при иммунодефиците и во время беременности | Растворяют содержимое ампулы в 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или остуженной кипяченой воды и вводят по 0,25 мл в каждый носовой ход на глубину до 0,5 см |
| Моновакцина гриппозная аллантоисная живая сухая интраназальная вакцина для детей 3–14 лет | То же у детей 3–14 лет | См. выше |
| Гриппозная инактивированная жидкая центрифужная вакцина А (H1N1), А (H3N2) и В (Грипповак) | | |
| Гриппозная инактивированная хроматографическая жидкая вакцина | | |
| Гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая вакцина | | |
| Гриппол (Grippol) <i>Имунопрепарат</i> | Гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая вакцина для профилактики гриппа у лиц старше 6 месяцев. Конъюгирована с полиэлектролитным иммуностимулятором полиоксидонием (см. стр. 787). Противопоказана при аллергии на белок куриных яиц | <i>Взрослым и детям старше 3 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно однократно |
| Агриппал S1 (Agripal S1) <i>Novartis</i> | Профилактика гриппа у лиц старше 6 месяцев. Антигенный состав вакцины ежегодно обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Вакцина противопоказана при аллергии на белок куриных яиц | <i>Взрослым и детям старше 3 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно однократно; <i>детям 6 месяцев–3 года:</i> 0,25 мл однократно (ранее не иммунизированным — двукратно с интервалом 4 недели) |
| Бегривак (Begrivac) <i>Novartis</i> | См. выше <i>Агриппал S1</i> | См. выше <i>Агриппал S1</i> |
| Ваксигрип (Vaxigrip) <i>Aventis Pasteur</i> | См. выше <i>Агриппал S1</i> | <i>Взрослым и детям старше 10 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно однократно; <i>детям в возрасте от 6 месяцев до 10 лет:</i> по 0,25 мл двукратно с интервалом 1 месяц |

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|--|--|--|
| Грипп | | |
| Инфлювак (Influvac) <i>Solvay</i> | См. выше <i>Агриппал S1</i> | <i>Взрослым и детям старше 3 лет:</i> 0,5 мл однократно внутримышечно или глубоко подкожно; <i>детям от 6 месяцев до 3 лет:</i> 0,25 мл. При иммунодефиците и детям младше 6 лет — повторная вакцинация через 4 недели |
| Флюарикс (Fluarix) <i>Glaxo</i> | См. выше <i>Агриппал S1</i> | <i>Взрослым и детям старше 6 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно; <i>детям в возрасте от 1 года до 6 лет:</i> по 0,25 мл двукратно с интервалом 4–6 недель (ранее вакцинированным — однократно) |
| Дизентерия | | |
| Шигеллвак (Shigellvac) <i>Гритвак</i> | Вакцина против шигелл Зоне для взрослых и детей старше 3 лет. Не применяют во время беременности | 0,5 мл подкожно или внутримышечно однократно |
| Дифтерия | | |
| Противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая сыворотка | Лечение дифтерии | Внутримышечно при локальной форме — 10 000–20 000 МЕ, при субтоксической — 40 000–50 000 МЕ, токсической I степени — 50 000–70 000 МЕ, II степени — 60 000–80 000 МЕ, III степени и геморрагической — 100 000–120 000 МЕ |
| Желтая лихорадка | | |
| Желтой лихорадки живая сухая вакцина | Профилактика заболевания у пациентов старше 9 месяцев. Противопоказана при аллергии на куриные яйца, системных заболеваниях соединительной ткани, а также во время беременности | <i>Взрослым и детям старше 9 месяцев:</i> 0,5 мл подкожно однократно, при необходимости ревакцинация через 10 лет в той же дозе |
| Кишечные инфекции | | |
| Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения сухой (КИП) | Лечение острых кишечных инфекций у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет | Внутрь по 1 дозе 1–2 раза в день в течение 5 суток |
| Лактоглобулин против условно-патогенных бактерий и сальмонелл коровий для перорального применения сухой | Лечение диареи и дисбактериоза у детей. Противопоказан при непереносимости коровьего молока | Внутрь за 20–30 мин до кормления: <i>новорожденным</i> по 1 дозе 1–2 раза в день, <i>детям в возрасте 1–6 месяцев</i> — по 1 дозе 2 раза в день, <i>6 месяцев–1 год</i> — по 2 дозы 2 раза в день, <i>детям старше 1 года</i> — по 2 дозы 2–3 раза в день. Курс лечения — 1–2 недели (при необходимости — до 3 недель) |
| Лактоглобулин противополипротейный коровий для перорального применения сухой | Лечение инфекций, вызванных энтеропатогенными <i>E.coli</i> и протеем, у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет | См. выше |
| Клещевой энцефалит | | |
| Клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая вакцина | Профилактика клещевого энцефалита у пациентов старше 4 лет. Вакцина противопоказана при аллергии на куриные яйца, при заболеваниях нервной системы, системы крови, сердечной недостаточности II–III степени, при наличии в анамнезе инфаркта, инсульта, эндокринологических заболеваний и злокачественных новообразованиях | <i>Взрослым и детям старше 4 лет:</i> по 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно двукратно с интервалом 5–7 месяцев (при необходимости — 2 месяца). Ревакцинация через 1 год, затем через каждые 3 года |
| ЭнцеВир (EnceVir) <i>Микроген</i> | Вакцина для профилактики. Противопоказана при тяжелых аллергических заболеваниях, эпилепсии, эндокринологических заболеваниях, болезнях системы крови и злокачественных новообразованиях | <i>Взрослым:</i> дважды внутримышечно по 0,5 мл с интервалом 2–7 месяцев; <i>экстренная профилактика:</i> по 0,5 мл с интервалом 1–2 месяца. Ревакцинация через 1 год, затем через каждые 3 года |

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|---|---|--|
| Клещевой энцефалит | | |
| Энцепур (Encesur) <i>Novartis</i> | Вакцина против клещевого энцефалита культуральная инактивированная для пациентов старше 12 лет. Противопоказана при аллергических заболеваниях, в т.ч. при аллергии на белок куриных яиц. Осторожно назначают во время беременности и в период лактации | <i>Взрослым, подросткам и детям старше 12 лет:</i> по 0,5 мл внутримышечно две инъекции с интервалом 1–3 месяца, третья инъекция — через 9–12 месяцев после второй; или (при необходимости быстрой защиты) на 0, 7, 21 сутки и через 9–12 месяцев. Ревакцинация через каждые 3–5 лет в дозе 0,5 мл |
| Энцепур детский <i>Novartis</i> | Вакцина для детей в возрасте 1–11 лет | По 0,25 мл трижды (0, через 1–3 месяца, затем через 9–12 месяцев после второй прививки; <i>экстренная профилактика:</i> по 0,25 мл трижды (0, 7 и 21 день). Ревакцинация через 1 год, затем каждые 3 года |
| ФСМЕ-иммун Инжект (FSME-immun Injekt) <i>Immuno</i> | Вакцина против клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная с адьювантом для пациентов старше 2 лет | <i>Взрослым и детям старше 2 лет (в более раннем возрасте — в исключительных случаях):</i> по 0,5 мл трехкратно. Вторую инъекцию проводят через 1–3 месяца после первой, третью — через 9–12 месяцев после второй. Ревакцинация через каждые 3 года |
| Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита | Препарат для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита | <i>Профилактически или не позднее 4 суток после укуса клеща:</i> 0,1 мл/кг внутримышечно; лечебные дозы см. инструкцию производителя |
| ФСМЕ-Булин (FSME-Bulin) <i>Immuno</i> | Человеческий иммуноглобулин для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита | <i>Профилактически:</i> 0,05 мл/кг внутримышечно; после укуса клеща в первые 48 ч доза составляет 0,1 мл/кг, через 48–96 ч — 0,2 мл/кг |
| Лептоспироз | | |
| Лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая вакцина | Профилактика лептоспироза у пациентов старше 7 лет. Вакцина противопоказана при выраженной аллергии | <i>Взрослым и детям старше 7 лет:</i> 0,5 мл подкожно однократно. Ревакцинация через 1 год |
| Лихорадка Ку | | |
| Ку-лихорадки М-44 живая сухая кожная вакцина | Профилактика Ку-лихорадки у пациентов 14–60 лет. Вакцина противопоказана при аллергии на куриные яйца, аллергических заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани, а также при иммунодефиците, во время беременности и в период лактации | <i>У пациентов в возрасте 14–60 лет:</i> наносят 0,05 мл методом скарификации однократно. Ревакцинация той же дозой не ранее, чем через 1 год |
| Менингококковая инфекция | | |
| Менингококковая группы А полисахаридная сухая вакцина | Профилактика инфекции, вызванной менингококком серогруппы А, у пациентов старше 1 года. Вакцина противопоказана при наличии злокачественных новообразований и заболеваний системы крови | <i>Взрослым и детям старше 9 лет:</i> 0,5 мл (50 мкг) подкожно; <i>детям в возрасте от 1 года до 8 лет:</i> 0,25 мл (25 мкг) |
| Менгивак (Mengivac) <i>Aventis Pasteur</i> | Полисахаридная менингококковая вакцина А + С для профилактики инфекции, вызванной менингококками серогрупп А и С | <i>Взрослым и детям старше 18 месяцев (по строгим показаниям — старше 3 месяцев):</i> 0,5 мл подкожно или внутримышечно |
| Менцевакс (Menacevax ACWY) <i>Glaxo</i> | Полисахаридная менингококковая вакцина серогрупп А, С, W ¹³⁵ и Y | 0,5 мл подкожно однократно |
| Папилломавирус человека | | |
| Гардасил (Gardasil) <i>Merck</i> | Рекомбинантная квадριвалентная вакцина для профилактики рака шейки матки и инфекций, вызываемых ПВЧ, у девочек и женщин 9–26 лет | По 0,5 мл внутримышечно трижды (0, 2 и 6 месяцев) |
| Церварикс (Cervarix) <i>Glaxo</i> | Рекомбинантная вакцина для профилактики рака шейки матки и инфекций, вызываемых ПВЧ 16 и 18 типа, у девочек и женщин 10–25 лет | По 0,5 мл внутримышечно трижды (0, 1 и 6 месяцев) |

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|--|--|---|
| Ротавирусная инфекция | | |
| Имуноглобулин антиротавирусный человека донорский для энтерального применения | Лечение ротавирусной инфекции у детей младше 3 лет | Внутрь по 1,5–3 мл за 30 мин до еды 2 раза в день в течение 4–5 суток |
| Сибирская язва | | |
| Сибиреязвенная комбинированная жидкая вакцина | Профилактика сибирской язвы у пациентов 14–60 лет. Вакцина противопоказана при иммунодефиците, злокачественных новообразованиях, хронических заболеваниях кожи, тяжелых прогрессирующих соматических заболеваниях, а также во время беременности | 0,5 мл подкожно, затем трижды в той же дозе с интервалом 1 год, затем через каждые 2 года в 10 раз меньшей дозе |
| Сибиреязвенная живая сухая вакцина | См. выше. Внимание! Препарат, разведенный для скарификации, нельзя вводить подкожно! | <i>У взрослых и подростков старше 14 лет:</i> двукратно с интервалом 21 день скарификацией или подкожно. Дозировку см. инструкцию производителя |
| Глобулин противосибиреязвенный лошадиный жидкий | Препарат для экстренной профилактики и лечения заболевания | <i>Для лечения:</i> 30–50 мл при средней тяжести и тяжелом течении и 75–100 мл — при крайне тяжелом течении и сепсисе внутримышечно дробно (на 2–3 введения с интервалом 10–15 мин) <i>Профилактически:</i> взрослым 20–25 мл, подросткам 14–17 лет — 12 мл, детям младше 14 лет — 5–8 мл внутримышечно однократно |
| Столбняк | | |
| Противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая сыворотка | Экстренная профилактика и лечение столбняка | <i>Для профилактики:</i> подкожно однократно 3000 МЕ (одновременно вводят столбнячный анатоксин; см. стр. 770) <i>Для лечения:</i> 100 000–200 000 МЕ внутривенно капельно, при необходимости введение повторяют до исчезновения судорог |
| Имуноглобулин противостолбнячный человека | Экстренная профилактика и лечение столбняка | <i>Для профилактики:</i> 250 МЕ внутримышечно однократно (одновременно вводят столбнячный анатоксин; см. стр. 770) <i>Для лечения:</i> 500 МЕ внутривенно капельно + 500 МЕ внутримышечно |
| Сыпной тиф | | |
| Сыпнотифозная E комбинированная живая сухая вакцина | Профилактика сыпного тифа у пациентов 16–60 лет. Вакцина противопоказана при иммунодефиците, аллергии к куриному белку, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, острых и хронических заболеваниях почек, эндокринных заболеваниях, а также во время беременности и в период лактации | 0,25 мл подкожно. Ревакцинация не ранее, чем через 2 года |
| Сыпнотифозная химическая сухая вакцина | Профилактика сыпного тифа у пациентов 16–60 лет. Вакцина противопоказана при аллергических заболеваниях, аллергии к куриному белку, системных заболеваниях соединительной ткани, прогрессирующих заболеваниях нервной системы, заболеваниях почек, а также во время беременности и в период лактации | 0,5 мл подкожно. Ревакцинация не ранее, чем через 4 месяца |
| Туляремия | | |
| Туляремийная живая сухая вакцина | Профилактика туляремии у пациентов старше 7 лет. Вакцина противопоказана при туляремии в анамнезе, при аллергических заболеваниях и иммунодефиците, злокачественных заболеваниях, а также во время беременности | Детям применяют накожно (1 доза в 2 капли = 0,1 мл), взрослым — внутрикожно (дозу разводят в 20 раз). Ревакцинация через 5 лет |

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|---|---|--|
| Укус гадюки | | |
| Сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная очищенная концентрированная жидкая | Укус гадюки | Вводят 1 лечебную дозу (150 АЕ) подкожно дробно (сначала 0,1 мл, затем через 10–15 мин — 0,25 мл, через 15 мин — оставшуюся дозу). Предварительно назначают антигистаминное средство или глюкокортикоид |
| Холера | | |
| Холерная корпускулярная инактивированная сухая вакцина | Профилактика холеры у пациентов старше 2 лет. Вакцина противопоказана при декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, наличии хронических заболеваний почек и печени, аллергических и эндокринных заболеваний, злокачественных новообразованиях, а также во время беременности и в период лактации | Вакцину ресуспензируют и вводят внутримышечно или подкожно двукратно с интервалом 7–10 суток. Ревакцинация через 6 месяцев однократно |
| Холерная (холероген-анатоксин и О-антиген) жидкая и сухая вакцина | Профилактика холеры у пациентов старше 7 лет. Противопоказания см. выше | Дозу см. выше, но вводят однократно и ревакцинация через 3 месяца |
| Цитомегаловирусная инфекция | | |
| Цитотект (Cytotect) Biotest | Специфический иммуноглобулин для экстренной профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции у пациентов, подвергающихся иммуносупрессивной терапии (в трансплантологии, онкологии, гематологии), при ВИЧ-инфекции и у новорожденных. Применяют внутривенно | <i>Для профилактики:</i> по 1 мл (50 Е ¹)/кг, курс — 6 инъекций с интервалом 3 недели. При трансплантации — 1 мл/кг в день трансплантации, затем в дни 1, 7, 14, 21, 35, 56, 77 и 98; при трансплантации костного мозга — 1 мл/кг за день до операции, затем в дни 3, 4, 14, 21, 28, 42, 63 и 84 <i>Для лечения:</i> по 2 мл/кг через каждые 2 дня до исчезновения клинических симптомов. Скорость введения 1 мл/мин |
| Чума | | |
| Чумная живая сухая вакцина | Профилактика чумы у пациентов старше 2 лет. Вакцина противопоказана при иммунодефиците, злокачественных новообразованиях, заболеваниях нервной и эндокринной системы и инсульте в анамнезе, системных заболеваниях соединительной ткани, а также во время беременности | Вводят однократно внутримышечно, подкожно или ингаляционно, дозировку см. инструкцию изготовителя |
| Чумная живая сухая вакцина для приема внутрь | Профилактика чумы у пациентов 14–60 лет. Противопоказания см. выше. Кроме того, не применяют при заболеваниях ротоглотки и распространенных заболеваниях кожи | 1 таблетку рассасывают или разжевывают (но не глотают) |
| Инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> (менингит, сепсис, пневмония, эпиглоттит) | | |
| Акт-ХИБ (Act-HiB) Aventis Pasteur | Вакцина для профилактики инфекций, вызываемых гемофильной палочкой. Лиофилизат содержит полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b (HiB), конъюгированный со столбнячным анатоксином. Применяют у детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет | <i>Детям в возрасте 2–6 месяцев:</i> по 0,5 мл внутримышечно или подкожно трехкратно с интервалом 1–2 месяца; ревакцинация через 1 год после третьей инъекции. <i>Детям 6–12 месяцев:</i> по 0,5 мл внутримышечно или подкожно двукратно с интервалом 1 месяц; ревакцинация через 12 месяцев после второй инъекции. <i>Детям 1–5 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или подкожно однократно |
| Хиберикс (Hiberix) Glaxo | Вакцина для профилактики инфекций, вызываемых гемофильной палочкой (смотри выше), у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет | <i>Детям в возрасте 6 недель–6 месяцев:</i> по 0,5 мл внутримышечно или подкожно трижды с интервалами 1 месяц (в 2, 3, 4 или 3, 4, 5 месяцев жизни) или 1,5 месяца (в 3, 4,5 и 6 месяцев) или 2 месяца между дозами (в 2, 4 и 6 месяца). Предпочтительна схема 3; 4,5; 6 мес с ревакцинацией в возрасте 18 месяцев. <i>Детям 6–12 месяцев:</i> 2 прививки с интервалом 1 месяц, ревакцинация однократно на втором году жизни. <i>Детям в возрасте 1–5 лет:</i> вводят однократно |

¹Е — Единицы Института Пауля Эрлиха (Германия).

| Препарат | Показания / Противопоказания | Дозировка и применение |
|--|---|--|
| Инфекции, вызываемые <i>Staphylococcus spp.</i> | | |
| Анатоксин стафилококковый очищенный жидкий | Лечение стафилококковых инфекций у взрослых. Анатоксин противопоказан при хронических заболеваниях нестафилококковой природы, бронхиальной астме, аллергических и эндокринологических заболеваниях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, печени, поджелудочной железы, а также во время беременности. Не применяют одновременно с антистафилококковыми иммунными средствами (плазмой, иммуноглобулином) | <i>Взрослым:</i> подкожно в возрастающих дозах 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2 и 1,5 мл с интервалом 2 суток |
| Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный | Профилактика стафилококковой инфекции. Противопоказания см. выше | По 0,5 мл подкожно двукратно с интервалом 30–45 суток. Ревакцинация через 3 и 12 месяцев после окончания вакцинации, затем ежегодно. У плановых хирургических больных вакцинацию проводят дважды с интервалом 20–30 суток (последняя — не позднее 4–5 суток до операции) |
| Антифагин антистафилококковый (вакцина антистафилококковая лечебная жидкая) | Лечение гнойничковых заболеваний кожи стафилококкового генеза. Антифагин противопоказан при заболеваниях почек и печени. У детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет: противопоказан при аллергических и эндокринологических заболеваниях, поражении ЦНС, при рахите и гипотрофии II и III степени | Начальная доза подкожно — <i>взрослым и детям старше 7 лет:</i> 0,2 мл, <i>детям в возрасте от 6 месяцев до 7 лет:</i> 0,1 мл; затем <i>взрослым и детям</i> дозу ежедневно повышают на 0,1 мл. Всего на курс 9 инъекций |
| Имуноглобулин антистафилококковый человеческий жидкий | Лечение стафилококковой инфекции | <i>При генерализованной инфекции:</i> по 5 МЕ/кг (не менее 100 МЕ) внутримышечно 5 инъекций ежедневно или через день |
| Инфекции, вызываемые <i>Str.pneumoniae</i> (пневмококками) | | |
| Пневмо-23 (Пнеumo-23) <i>Aventis Pasteur</i> | Поливалентная вакцина для профилактики пневмококковой инфекции ² | <i>Взрослым и детям старше 2 лет:</i> 0,5 мл внутримышечно или подкожно однократно. Ревакцинация не ранее, чем через 5 лет |
| Инфекции мочеполовой системы | | |
| Солкоуровак (Solcourovac) <i>Solco</i> | Вакцина нормализует микрофлору и обеспечивает иммунитет против инфекций мочевыводящих путей. Противопоказана при острой инфекции, активном туберкулезе, заболеваниях системы крови, тяжелых соматических заболеваниях, кардиопатии и нефропатии в стадии декомпенсации, а также при иммунодефиците | По 0,5 мл внутримышечно трижды с интервалом 2 недели. Ревакцинация через 1 год |
| Солкотриховак (Solcotrichovac) <i>Solco</i> | Вакцина обуславливает подкисление среды и нормализует флору влагалища. Обеспечивает защиту против трихомониаза и неспецифического бактериального вагиноза. Противопоказана при острой инфекции, заболеваниях системы крови, почек, сердечной недостаточности, а также во время беременности. Возможность применения у мужчин не описана | По 0,5 мл внутримышечно трижды с интервалом 2 недели. Ревакцинация через 1 год |

²Проведенные исследования показали, что пневмококковая вакцина снижает риск развития эпидемии бактериальных пневмоний, но не снижает вероятность развития небактериальных пневмоний (например, у пожилых).

Иммуноглобулины

Иммуноглобулин — это стерильный раствор сыворотки, содержащий антитела различной специфичности, полученные из крови человека. Наиболее частым показанием для применения нормальных человеческих иммуноглобулинов являются тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной или вирусной природы.

Специфические иммуноглобулины, содержащие высокие концентрации антител против определенных возбудителей, см. таблицу 95–2 на стр. 769–779. Человеческие иммуноглобулины для лечения аллергических заболеваний и иммуноглобулины, применяемые в качестве иммунодепрессантов, представлены на стр. 808.

Нормальные человеческие иммуноглобулины

Нормальные человеческие иммуноглобулины восполняют дефицит иммуноглобулинов, в основном, класса G. Они обладают активностью антител различной специфичности.

При внутримышечном введении происходит медленное повышение в крови содержания иммуноглобулинов, при этом до 40–60 % препарата разрушается в месте инъекции. Кроме того, объем вводимого препарата ограничен болезненностью инъекции и риском развития асептических и инфицированных абсцессов.

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного применения быстро создают высокую концентрацию иммуноглобулинов в крови и редко вызывают тяжелые побочные действия. При внутривенном введении биодоступность приближается к 100 %.

■ Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения

| | |
|----------------------------------|--|
| Габриглобин (Gabreglobin) | |
| <i>Ивановская СПК</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 2,5 и 5 г |
| Гамма В.В. | |
| <i>Bharat serum</i> | 5 % р-р для инфузии: флакон 10, 50 и 100 мл |
| Гамунекс (Gamunex) | |
| <i>Baycr</i> | 10 % р-р для инфузии: флаконы 10, 25, 50, 100 и 200 мл |
| ИГ ВЕНА НИВ (IG VENA NIV) | |
| <i>Kedrion</i> | 5 % р-р для инфузии: флакон 20, 50, 100 и 200 мл |
| Иммуновенин (Immupovenin) | |
| <i>Иммунопрепарат</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 25 и 50 мл |

Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения

| | |
|----------------------------------|--|
| <i>Имбио</i> | 5 % р-р для инфузии: флакон 10, 25 и 50 мл |
| Интраглобин (Intraglobin) | |
| <i>Biotest</i> | 5 % р-р для инфузии: флакон 50 и 100 мл 5 % р-р для инъекций: ампулы 10 и 20 мл |
| Октагам (Octagam) | |
| <i>Octapharma</i> | 5 % р-р для инфузии: флаконы 20, 50, 100 и 200 мл |
| Эндобулин (Endobulin) | |
| <i>Baxter</i> | Порошок лиоф. для инфузии: флакон 500, 1000, 2500, 5000, 7500 и 10 000 мг |

Препарат человеческой крови, получаемый от не менее 1000 доноров плазмы. Содержит, в основном, иммуноглобулины класса G. Хранят при температуре от плюс 2°C до плюс 8°C.

Показания

- Заместительная терапия при первичном и вторичном иммунодефиците, тяжелом инфекционно-воспалительном заболевании, при гипо- и агаммаглобулинемии, а также при проведении трансплантации.
- Иммуномодуляция при некоторых аутоиммунных заболеваниях: тромбоцитопении и тромбоцитопенической пурпуре, болезни Кавасаки, синдроме *Guillain-Barre*, рассеянном склерозе, системной красной волчанке, дерматомиозите и склеродермии, ювенильном ревматоидном артрите, миастении *gravis*.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности и в период лактации назначают по строгим показаниям.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром, аллергические реакции, *крайне редко* — анафилактический шок.

При превышении рекомендуемой скорости введения возможны также вазомоторные симптомы, нарушение функции почек вплоть до анурии, при превышении дозы — развитие ДВС-синдрома, гемолитическая анемия, асептический менингит (головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела, ригидность мышц затылка, светобоязнь, болезненность движений глазных яблок, расстройство сознания; чаще при превышении дозы 2 г/кг, проявляется в течение от нескольких часов до 2 суток).

Взаимодействие с другими препаратами

Человеческие нормальные иммуноглобулины снижают эффект живых вакцин (иммуноглобулин не вводят в течение 3 недель после вакцинации, вакцинацию проводят не ранее, чем через 3 месяца).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Внимание! Дозы различных препаратов могут различаться. Следует ознакомиться с сопроводительной инструкцией к препарату.

Вводят с начальной скоростью 10–20 капель в минуту в течение 20–30 мин, затем скорость увеличивают до 40 капель в минуту. Доза для заместительной терапии составляет по 200–400 мг/кг 1 раз в 1–2 месяца, в тяжелых случаях (при недостаточном приросте иммуноглобулинов) — по 800 мг/кг.

Для иммуномодуляции — по 400 мг/кг/сутки в течение 5 дней или по 1000 мг/кг/сутки в течение 2 дней. При необходимости курсы лечения повторяют до 6 раз. При болезни Кавасаки дополнительно назначают **аспирин**.

При трансплантации органов применяют до и после пересадки по 500 мг/кг 1 раз в неделю, затем 1 раз в месяц.

Пентаглобин (Pentaglobin)

Biotest 5 % р-р для инфузии: ампулы 10 и 20 мл и флакон 50 и 100 мл

Препарат получают из плазмы более 5000 доноров. Содержит *Ig G* (около 76 %) и обогащен иммуноглобулинами класса *M* (12 %) и *A* (12 %). Пентамерная структура *Ig M* способствует более сильной агглютинации антител с бактериальными антигенами. Применяют при бактериальных инфекциях и сепсисе (в т. ч. у новорожденных) и иммунодефиците.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят по 5 мл/кг/сутки в течение 3 дней, скорость инфузии у новорожденных и грудных детей составляет не более 1,7 мл/кг/ч (через дозатор), у более старших детей и взрослых — 0,4 мл/кг/ч. Пример расчета дозы и скорости введения представлен в таблице 95–4.

Альтернативная схема введения для взрослых и детей: вводят сначала 100 мл со скоростью 0,4 мл/кг/ч, затем налаживают инфузию со скоростью 0,2 мл/кг/ч в течение 72 ч. Необходимость повторного курса устанавливают индивидуально.

Для заместительной терапии вводят по 3–5 мл/кг 1 раз в неделю.

■ Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутримышечного введения

Иммуноглобулин человека нормальный (Immunoglobulin humanum normale)

Многие производители Р-р для инъекций: ампулы 1,5 и 3 мл

Очищенная и концентрированная белковая фракция человеческой сыворотки крови.

Показания

Гипо- и агаммаглобулинемия, снижение иммунитета, профилактика инфекционных заболеваний (вирусного гепатита А, кори, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита).

Противопоказания

Гиперчувствительность, в т. ч. к препаратам крови.

Побочные действия

Гиперемия в месте инъекции, анафилактический шок.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При гипо- и агаммаглобулинемии вводят детям в дозе 0,1 мл/кг на 2–3 приема с интервалом 24 ч.

Для повышения иммунитета доза составляет 0,15–0,2 мл/кг.

Для профилактики инфекционных заболеваний вводят:

- ✓ вирусного гепатита А — детям дошкольного возраста 0,75 мл однократно, другим возрастным группам (в т. ч. беременным) — 1,5 мл;
- ✓ кори — детям старше 3 месяцев (не привитым и не болевшим корью) 1,5–3 мл однократно;
- ✓ коклюша — детям младше 6 лет (не болевшим коклюшем, и ослабленным) двукратно с интервалом 24 ч в дозе 3 мл;
- ✓ менингококковой инфекции — детям в возрасте от 6 месяцев до 7 лет 1,5–3 мл однократно;
- ✓ полиомиелита — 3–6 мл однократно.

Для профилактики и лечения гриппа вводят однократно: детям младше 2 лет — 1,5 мл, 2–7 лет — 3 мл, старше 7 лет и взрослым — 4,5–6 мл. При тяжелой форме гриппа повторяют введение через 1–2 дня.

Таблица 95–4. Пример расчета дозы и скорости введения Пентаглобина

| | Масса тела, кг | Общая доза, мл | Скорость введения, мл/ч | Длительность введения, ч |
|---------------|----------------|----------------|-------------------------|--------------------------|
| Новорожденные | 3 | 15 | 5 | 3,0 |
| Дети | 20 | 100 | 8 | 12,5 |
| Взрослые | 70 | 350 | 28 | 12,5 |

Иммуноглобулины для лечения аллергических заболеваний

■ Иммуноглобулин противоаллергический человеческий

Раствор иммунологически активной белковой фракции иммуноглобулина Ig G, полученный из донорской плазмы.

Показания

Аллергические заболевания легкой и средней степени в стадии ремиссии у взрослых и детей старше 1 года.

Противопоказания

Аллергические заболевания в фазе обострения, острые или обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелые заболевания нервной и эндокринной систем и системы крови.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Обострение основного заболевания.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят взрослым по 2 мл с интервалом 4 суток, на курс — 5 инъекций. Детям старше 1 года вводят по 1 мл по той же схеме. Повторный курс проводят через 4–5 месяцев.

При поллинозе курс проводят 1 раз в год за 1–2 месяца до предполагаемого обострения.

■ Гистаглобулин

Гистаглобулин (Histaglobulin)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: ампула

1 доза содержит 12 мг иммуноглобулина человека нормального и 0,2 мкг гистамина. Повышает гистаминпектическую активность крови, толерантность

тканей к гистамину, стимулирует выработку гистаминазы. Полагают, что гистаглобулин тренирует способность клеток к быстрой мобилизации циклических нуклеотидов и вследствие этого приводит к стабилизации клеточных мембран.

Показания

Аллергические заболевания (рецидивирующая крапивница, аллергические дерматиты, экзема, аллергический конъюнктивит, поллиноз, рецидивирующий отек Квинке).

Противопоказания

Аллергические заболевания в фазе обострения, острые или обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелые заболевания нервной и эндокринной систем, системы крови, язвенная болезнь.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Чаще всего развиваются головная боль и недомогание.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим со специфической гипосенсибилизацией, вакцинацией и гормонотерапией.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Дозу подбирают индивидуально.

Взрослым назначают 4–10 инъекций на курс с интервалом 3–4 суток, обычная разовая доза — 2 мл (1 доза), в тяжелых случаях начинают курс с уменьшенных доз (0,1–0,2–0,3 мл), шаг дозы — 0,1 мл.

Детям назначают 4–6 инъекций с интервалом 4–7 суток в возрастающих дозировках, начальная доза у детей младше 3 лет составляет 0,1 мл, в возрасте 3–5 лет — 0,3 мл и старше 5 лет — 0,5 мл; у всех детей шаг дозы — 0,1 мл.

При необходимости курс лечения повторяют через 1–2 месяца у взрослых и не раньше чем через 2 месяца у детей.

Глава 96

Иммуномодуляторы. Интерлейкины. Интерфероны

К иммуномодуляторам относят препараты бактериального, растительного, животного, эндогенного и синтетического происхождения, которые специфически стимулируют иммунные процессы и активизируют иммунокомпетентные клетки и дополнительные факторы иммунитета.

Основные противопоказания к применению иммуномодуляторов — гиперчувствительность.

Иммуномодуляторы бактериального происхождения

Бронхо-мунал (Broncho-munal)

Lek Капсулы 7 мг
П — капсулы 3,5 мг

Лизат наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (пневмококка, гемофильной палочки, клебсиеллы, «золотистого» стафилококка, «зеленящего» стрептококка, пиогенного стрептококка, моракселлы).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Для профилактики инфекций верхних дыхательных путей назначают по 1 капсуле в день (взрослым — по 7 мг, детям старше 6 месяцев — по 3,5 мг) в течение 10 суток в месяц в течение 3 месяцев.

Для лечения инфекций верхних дыхательных путей применяют по 1 капсуле в день в течение 10–30 суток.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Имудон (Imudon)

Solvay Таблетки для рассасывания 50 мг

Лизофилизат сухих бактерий для местного применения в стоматологической и ЛОР практике (при заболеваниях гортани и глотки).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При острых инфекциях взрослым и подросткам старше 14 лет назначают до 8 таблеток в сутки (каждые 2–3 ч), детям 1–14 лет — до 6 таблеток (каждые 3–4 ч). Курс лечения — 10 суток.

При хронических инфекциях взрослым и детям старше 1 года назначают до 6 таблеток в сутки (каждые 3–4 ч). Курс лечения — 20 суток, повторяют его 2–3 раза в год.

ИРС-19 (IRS-19)

Solvay Назальный спрей: флакон 20 мл (60 доз)

Лизат 19 наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

Для лечения назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 2–5 раз в день до купирования воспаления.

Для профилактики — по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение около 2–4 недель.

Рибомунил (Ribomunyl)

Pierre Fabre Таблетки 250 и 750 мкг
Гранулы для суспензии внутрь: пакет 750 мкг

Рибосомально-протеогликановый комплекс наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (клебсиеллы, пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки). Оказывает профилактический эффект также в отношении вирусных инфекций.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 750 мкг 1 раз в день (утром натощак), в первый месяц лечения — ежедневно подряд 4 суток каждой недели в течение 3 недель, в последующие 5 месяцев — в первые 4 дня каждого месяца.

Рузам (Rusatum)

Ферейн Р-р для инъекций: ампула 0,2 мл

Вытяжка из термофильного штамма *Staph. aureus* для лечения аллергических заболеваний.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят по 0,1–0,2 мл 1 раз в 5–7 суток, на курс — 10 инъекций. При необходимости назначают по 0,3 мл через каждые 5 суток. Повторяют курсы лечения 4–5 раза в год.

Препараты эхинацеи

Противопоказаны при аутоиммунных и прогрессирующих системных заболеваниях, туберкулезе, ВИЧ-инфекции, а также во время беременности.

Доктор Тайсс настойка эхинацеи

(*Dr. Theiss tinctura echinacea*)
Naturwaren Р-р для приема внутрь: флакон 50 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Для профилактики назначают по 20–30 капель 3 раза в день, при остром заболевании — сначала по 5, затем по 10–20 капель каждый час.

Доктор Тайсс экстракт эхинацеи (Dr. Theiss extract echinacea)

Naturwaren Таблетки для рассасывания 20 мг + ментол 2 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 3–4 пастилки в день.

Иммунал (Immunal)

Lek Р-р для приема внутрь: флакон 40 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Для профилактики назначают по 20 капель 3 раза в день.

В острой стадии заболевания начальная доза составляет 40 капель, затем по 20 капель каждые 1–2 ч в первые 2 дня, затем по 20 капель 3 раза в день.

Детям 1–6 лет назначают по 5–10 капель 3 раза в день, 6–12 лет — по 10–15 капель 3 раза в день.

Иммунорм (Immunorm)

Merckle Таблетки 100 мг
Р-р для приема внутрь: флакон 50 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке 3–4 раза в день или по 2,5 мл 3 раза в день в течение не более 8 недель.

Не назначают детям младше 12 лет.

Имунитал (Imunital)

Бактерийные препараты Р-р для приема внутрь: флакон (содержит 45 % этанола)

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым назначают по 20–30 капель 3–4 раза в день, детям 6–17 лет — по 10–20 капель 3 раза в день (можно разбавить водой, соком, чаем, лучше принимать перед едой). Курс — 2 месяца.

Эстифан (Estifan)

Борисовский ЗМП Таблетки 200 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1–2 таблетке 3 раза в день в течение 10–20 суток, повторный курс проводят через 2–3 недели.

Эхинацея Гексал (Echinacea Hexal)

Hexal Р-р для приема внутрь: флакон 50 и 100 мл

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по $\frac{1}{2}$ мерного стаканчика 4 раза в день.

Не назначают детям младше 12 лет.

Эхингин (Echingin)

Белмедпрепараты Таблетка:
Травы эхинацеи пурпурной, 200 мг
Корень женьшеня, 15 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 1–2 таблетке 3 раза в день в течение 10–20 суток, повторный курс проводят через 2–3 недели.

Другие иммуномодуляторы растительного происхождения**Доктор Тайсс капли против гриппа (Dr. Theiss anti-fluenza drops)**

Naturwaren Р-р для приема внутрь: флакон 30 мл

Препарат борца напеллюса, баптисии красильной и посконника продырявленного.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают при остром заболевании по 5–10 капель каждые $\frac{1}{2}$ –1 ч (не более 12 раз в день), при хроническом — по 5–10 капель 8–10 раз в день.

Иммуномакс (Immunotaxe)

Иммафарма Порошок лиоф. для инъекций: флакон и ампула 100 и 200 ЕД

Кислый пептидогликан растительного происхождения. Безопасность применения во время беремен-

ности и в период лактации не установлена, не назначают детям младше 12 лет.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 100–200 ЕД 1 раз в сутки. Курс обычно составляет 6 инъекций на 1, 2, 3, 8, 9 и 10-й дни лечения, при лечении рецидивирующих аногенитальных бородавок — 6 инъекций по 200 ЕД в сочетании с криодеструкцией, электрокоагуляцией или применением прижигающих средств.

Тонзилгон (Tonsilgon)

Bionorica Драже
Р-р для приема внутрь: флакон
100 мл

Препарат корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 2 драже или по 25 капель 5–6 раз в день, детям 7–16 лет — по 1 драже или по 15 капель 5–6 раз в день, 2–6 лет — по 10 капель 5–6 раз в день, младше 2 лет — по 5 капель 5–6 раз в день.

Иммуномодуляторы животного происхождения

Деринат (Derinat)

Техномедсервис 0,25 % р-р для наружного применения: флакон 10 и 100 мл
1,5 % р-р для инъекций: ампула 2 и 5 мл

Вытяжка из молок осетровых рыб, содержит натрия дезоксирибонуклеинат.

Усиливает действие противодиабетических и антикоагулянтных средств, у больных сахарным диабетом может способствовать развитию гипогликемии (требуется контроль сахара в крови).

Дозировка и применение

Местно ▶

Обычная доза — по 5 капель в каждый носовой ход 1 раз в день в течение 10 суток.

Для профилактики ОРВИ закапывают по 2–3 капли 3–4 раза в день, для лечения — по 3–5 капель каждый час.

При хроническом отите для профилактики обострений закапывают в ухо по 10 капель 1 раз в день в течение 10 суток. Курс повторяют 2 раза в год.

Внутримышечно ▶

Вводят медленно (в течение 1–2 мин для уменьшения болезненности) по 5 мл 1,5 % р-ра с интервалом 24–72 ч, всего на курс 5–10 инъекций.

Эндогенные иммуномодуляторы

Тактивин (Tactivinum)

Биомед 0,01 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Полипептид из вилочковой железы крупного рогатого скота, воздействует преимущественно на Т-систему иммунитета. Противопоказан при atopической бронхиальной астме и во время беременности.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят по 40 мкг/м² (1–2 мкг/кг) 1 раз в день в течение 5–14 суток.

Тимактид (Timaclid)

Московский эндокринный завод Таблетки сублингвальные 250 мкг

Полипептид из вилочковой железы телят, ягнят и тюленей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают по 1 таблетке (обычно в вечернее время) с интервалом 4 дня, всего на курс — 5–7 таблеток.

Тималин (Timalinum)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флакон 10 мг

Полипептид из вилочковой железы крупного рогатого скота.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

С лечебной целью вводят взрослым по 5–20 мг/сутки, детям до 1 года — по 1 мг, 1–3 года — по 1–2 мг, 4–6 лет — по 2–3 мг, 7–14 лет — по 3–5 мг 1 раз в день в течение 7–10 суток.

Для профилактики назначают взрослым — по 5–10 мг, детям — по 1–5 мг в течение 5 суток.

Синтетические иммуномодуляторы

■ Галавит

Галавит (Galavitum)

Медикор Порошок для инъекций: флакон 50 и 100 мг
Суппозитории 100 мг

Противопоказан во время беременности.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При острых гнойно-воспалительных заболеваниях вводят 200 мг, затем по 100 мг 2–3 раза в день до купирования процесса, затем по 100 мг 1 раз в 2–3 дня (до 25 инъекций).

При заболеваниях ЖКТ, дыхательной системы, вирусных инфекциях и хламидиозе назначают по 200 мг/сутки в первые 2 дня, затем по 100 мг 1 раз в 2–3 дня (всего 15–25 инъекций).

При хронических инфекциях доза составляет по 100 мг 1 раз в 3 дня (всего 5–20 инъекций).

Ректально ▶

Назначают в дозе 100–200 мг 1 раз в день, часто дозирование зависит от заболевания (смотри инструкцию к препарату). Курс — 10–20 суппозитория.

■ Глутоксим

Глутоксим (Glutoxim)

ФАРМА ВАР 0,5, 1 и 3 % р-ры для инъекций:
ампула 1 и 2 мл

Противопоказан во время беременности и в период лактации.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно по 5–40 мг/сутки, на курс 50–300 мг. Повторный курс при необходимости проводят через 6 месяцев.

■ Глутомил-триптофан

Тимоген (Thymogenum)

Многие производители Назальный спрей 25 мкг/доза:
флакон 3, 5 и 10 мл
0,025 % капли в нос: флакон 3, 5 и 10 мл
Порошок лиоф. для приготовления капель в нос: флакон 0,1 и 0,3 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 0,1 мг
0,01 % р-р для инъекций: флакон 1 мл

Не применяют во время беременности. Избегают назначения в остром периоде инфекционного процесса и при обострении хронического заболевания. Способен вызвать дисменорею (проходит после отмены препарата), обострение нейродермита и отека Квинке.

Дозировка и применение

Интраназально ▶

В виде капель назначают по 3–5 капель в каждый носовой ход 2–3 раза в день.

Внутримышечно ▶

Вводят 1 раз в день в течение 3–10 суток. У взрослых разовая доза составляет обычно 50–100 мкг (0,5–

1 мл 0,01 % раствора), у детей до 1 года — 10 мкг (0,1 мл), 1–3 года — 10–20 мкг (0,1–0,2 мл), 4–6 лет — 20–30 мкг (0,2–0,3 мл), 7–14 лет — 50 мкг (0,5 мл).

■ Имунофан

Имунофан (Imunofan)

Бионокс 0,005 % р-р для инъекций: ампула 1 мл
Суппозитории 100 мкг

Химическое соединение аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин. Оказывает иммуномодулирующее, детоксикационное и гепатопротективное действие. В низких концентрациях подавляет множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток и повышает их чувствительность к действию цитостатиков. Противопоказан при резус-конфликте во время беременности.

Дозировка и применение

Раствор для инъекций вводят подкожно или внутримышечно в разовой и суточной дозе 1 мл. Ректальные свечи применяют у взрослых и детей старше 2 лет в суточной дозе 1 суппозиторий. Схему лечения в зависимости от заболевания смотри инструкцию.

■ Инозин пранобекс

Гроприносин (Gropriносin)

Polfa Таблетки 500 мг

Изоприносин (Isopriносin)

Teva Таблетки 500 мг

Оказывает иммуномодулирующее и прямое противовирусное действие. Противопоказан во время беременности и в период лактации; осторожно назначают при подагре.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым 50 мг/кг/сутки на 3–4 приема, детям 50–100 мг/кг/сутки на 3–4 приема. Курс — 5–10 дней (в тяжелых случаях — до 15 дней). Повторный курс проводят через 8 недель.

■ Левамизол

Декарис (Decaris)

Gedeon Richter Таблетки 50 и 150 мг

Подробно о препарате и применение в качестве антигельминтного препарата см. стр. 764, в качестве компонента противоопухолевой терапии — стр. 874.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

В качестве иммуномодулятора назначают по 150 мг 3 раза в неделю или по 150 мг ежедневно в течение 3 суток, всего 2–4 курса с интервалом 5–6 дней.

■ Ликопид

Ликопид (Licopid)

Пептек Таблетки 1 и 10 мг

Полусинтетическое средство, представляет собой основную структурную единицу бактериальной клеточной стенки, воздействует на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты).

Противопоказан во время беременности.

Дозировка и применение

Взрослым назначают по 10 мг внутрь или по 1–2 мг под язык обычно 1 раз в день в течение 10 суток (при псориазе по 10 мг 2 раза в день в течение 20 суток).

Детям 1–16 лет — внутрь по 1 мг 1 раз в день в течение 10 суток, при хроническом гепатите В и С — по 1 мг 3 раза в день в течение 20 суток.

Новорожденным — по 0,5 мг 2 раза в день в течение 7–10 суток.

■ Пидотимод

Имунорикс (Imunorix)

Solvay Раствор для приема внутрь: флакон 7 мл (400 мг)

Стимулирует и регулирует клеточный и гуморальный иммунитет в условиях иммунодефицита: усиливает активность естественных киллеров и активирует фагоцитоз, а также увеличивает продукцию цитокинов.

Не назначают во время беременности, в период лактации и детям младше 3 лет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым по 800 мг 2 раза в день, детям старше 3 лет — по 400 мг 2 раза в день. Курс — 15 суток (не более 90 суток).

■ Полиоксидоний

Полиоксидоний (Polyoxidonium)

Иммафарма Суппозитории ректальные 3, 6 и 12 мг
Порошок лиоф. для инъекций 3 и 6 мг
в ампуле 2 мл или флакон 3 мл

Противопоказан во время беременности и в период лактации.

Дозировка и применение

Внутривенно, внутримышечно ▶

При острых воспалительных заболеваниях назначают по 6 мг/сутки в течение 3 дней, затем через день (всего 5–10 инъекций), при хронических инфекциях — по 6 мг через день (всего 5 инъекций), затем 2 раза в неделю (10 инъекций).

Детям при острых заболеваниях назначают по 0,1 мг/кг через день (5–7 инъекций), при хронических — по 0,1–0,15 мг/кг 2 раза в неделю (7–10 инъекций).

Ректально ▶

Взрослым назначают по 0,1–0,2 мг/кг ежедневно на ночь в течение 3 дней, затем через каждые 48 ч (всего 10 раз). Лечение повторяют через 3–4 месяца.

Интерлейкины

Интерлейкины — цитокины полипептидной структуры, играющие большую роль в формировании иммунного ответа. В настоящее время терапия рекомбинантными цитокинами (интерлейкинами и интерферонами) является одним из самых перспективных направлений иммунофармакологии.

Интерлейкин-1 β (*Беталейкин*) применяют при иммунодефиците и угнетении костномозгового кроветворения (см. стр. 365), **интерлейкин-2 дрожжевой** — при иммунодефиците и некоторых онкологических заболеваниях, **интерлейкин-2 (алдеслейкин)** — при метастатическом раке почки.

Внимание! Препараты интерлейкина-2 ронколейкин и пролейкин не являются аналогами и различаются показаниями, противопоказаниями, токсичностью, дозировкой и применением.

■ Интерлейкин-2 дрожжевой

Ронколейкин (Roncoleukinum)

БИОТЕХ Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,25 мг (250 000 МЕ), 0,5 мг (500 000 МЕ) и 1 мг (1 млн МЕ)

Рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2. Восполняет дефицит эндогенного интерлейкина и воспроизводит его эффекты: индуцирует рост и дифференцировку лимфоцитов, моноцитов и макрофагов и активирует антибактериальную, противогрибковую, противовирусную и противоопухолевую защиту.

1 млн МЕ (содержится в 1 мг ронколейкина) при растворении в растворе натрия хлорида с добавлением альбумина эквивалентен 10–12 млн МЕ интерлейкина-2.

Показания

Сепсис и другие гнойно-воспалительные и деструктивные заболевания, сопровождающиеся угнетением иммунитета, иммунодефицит при ожоговой и травматической болезни (лечение и профилактика); злокачественные новообразования (рак почки, поверхностный рак мочевого пузыря, опухолевый плеврит).

Изучается эффективность ронколейкина при туберкулезе, вирусном гепатите С, генерализованной хламидийной инфекции и других заболеваниях.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, выраженная недостаточность функции почек и печени, метастазы в ЦНС.

Возможно ухудшение течения аутоиммунных заболеваний.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром.

Быстрое внутривенное введение может вызвать развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Дозировка и применение

Вводят подкожно (в разведении 2–3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в 2–3 места одновременно) или внутривенно. Для внутривенного применения разводят препарат в 1,5–3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, затем полученный раствор добавляют в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. К полученному раствору добавляют 10 % раствор альбумина (для предотвращения потери биологической активности): при дозе ронколейкина 0,25 мг — 4 мл альбумина, 0,5 мг — 6 мл, 1 мг — 8 мл. Скорость внутривенного введения составляет 1–2 мл/мин, вводят дозу в течение 4–6 ч.

Вводят также интравенно при опухолевом плеврите, в околоносовые пазухи — при синусите, в уретру — для лечения уретрального хламидиоза, в мочевой пузырь — при поверхностном раке мочевого пузыря.

При иерсиниозе и острых диарейных кишечных инфекциях принимают внутрь натощак в дозе 500 000–2 500 000 МЕ в разведении 15–30 мл дистиллированной воды.

При сепсисе и других гнойно-воспалительных и деструктивных заболеваниях ▶

Взрослым назначают при гиперэргической реакции — по 0,15–0,25 мг 1–3 введения с интервалом 48–72 ч (иммуномодулирующая доза), при гипоэргической реакции и признаках истощения иммунной системы — по 0,5–1 мг 1–3 введения с интервалом 24–48 ч (для иммуностимуляции). У детей разовая доза составляет 0,125–0,5 мг.

Внимание! Применение ронколейкина при синдроме системного воспалительного ответа встречает значительные возражения со стороны специалистов по интенсивной терапии.

В онкологической практике ▶

При раке почки и других злокачественных новообразованиях вводят 0,5 мг за 24 ч до операции, после нефрэктомии при III стадии рака со 2 дня назначают 5 введений по 1 мг через день, при IV стадии — 10 введений по 3 мг через день. Повторные курсы проводят через 1–2 месяца.

При поверхностном раке мочевого пузыря вводят интравенно 1 мг (в разведении 50 мл 0,9 % раствором натрия хлорида) 2 раза в день в течение 4 суток подряд ежемесячно в течение 5–6 месяцев. При инвазивном опухолевом поражении сочетают интравенное введение с системной химиотерапией, при этом доза для интравенного введения составляет 8–16 мг на курс.

При неопластическом плеврите вводят интравенно 0,5–1 мг, всего 4–5 курсов по 5 введений (комбинируют препарат с лимфокинактивированными киллерными клетками — ЛАК).

■ Алдеслейкин

Пролейкин (Proleukin)

Novartis

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 18 млн МЕ/мл

Рекомбинантный интерлейкин-2 воспроизводит его биологические эффекты, основными из которых являются: активация клеточного иммунитета с лимфоцитозом, эозинофилией и тромбоцитопенией, продукция цитокинов (включая фактор некроза опухоли — ФНО, интерлейкин-1 и γ -интерферон) и подавление роста опухолей.

Показания

Метастатический рак почки у пациентов старше 18 лет, меланома.

Описано применение альдеслейкина при саркоме Капоши (в комбинации с **зидовудином**), колоректальном раке и неходжкинских лимфомах.

Противопоказания

Гиперчувствительность, аллотрансплантация органов.

Осторожно назначают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, печени и почек, при лейкопении, тромбоцитопении и анемии, а также при аутоиммунных заболеваниях. Не применяют при бактериальных инфекциях, требующих назначения антибиотиков (из-за снижения функции нейтрофилов и риска генерализации инфекционного процесса). Возможно ухудшение состояния пациентов, у которых имеются нераспознанные метастазы в ЦНС.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет. Пациенты детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию.

Побочные действия

Внимание! Алдеслейкин, особенно при внутривенном введении, может вызвать синдром «капиллярной утечки» с экстравазацией белка, артериальной гипотензией, нарушением перфузии тканей и смертью. Своевременное начало инфузионной терапии и титрование допамина позволяет поддержать адекватную перфузию тканей.

Кроме того, возможно развитие других тяжелых реакций.

Со стороны ЦНС: беспокойство, раздражительность, оглушенность, расстройство памяти, зрения, речи, кома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипо- или гипертензия, приступ стенокардии, инфаркт миокарда.

Со стороны органов дыхания: одышка, кашель, пневмоторакс.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, анемия, лейкопения или лейкоцитоз.

Со стороны ЖКТ: нарушение вкуса, тошнота, рвота, анорексия, диарея, диспепсия, стоматит, повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов в крови, гепатомегалия, асцит.

Другие: гипергликемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, повышение массы тела, гипотиреоз, кожные реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Глюкокортикоиды снижают эффект альдеслейкина (избегают одновременного применения).

Антигипертензивные средства потенцируют артериальную гипотензию, вызываемую альдеслейкином.

Кардиотоксичные, гепатотоксичные, нефротоксичные и миелотоксичные лекарственные средства усиливают токсичность альдеслейкина.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят по 18 млн МЕ ежедневно в течение 5 дней, затем делают перерыв 2 дня. В течение последующих 3 недель в 1-й и 2-й дни каждой недели вводят по 18 млн МЕ, на 3-й, 4-й и 5-й дни — по 9 млн МЕ. На 6-й и 7-й дни недели делают перерыв. По окончании 4-недельного цикла делают перерыв 1 неделю, затем цикл повторяют. При наличии положительной динамики или стабилизации опухолевого процесса рекомендуются поддерживающие циклы.

Внутривенно ▶

Вводят 18 млн МЕ в виде 24 ч непрерывной инфузии в течение 5 дней, затем делают перерыв на 2–6 дней, в течение последующих 5 дней продолжают внутривенную инфузию (индукционный цикл). После 3-недельного перерыва проводят второй индукционный цикл. При наличии положительной динамики или стабилизации опухолевого процесса рекомендуются поддерживающие циклы (18 млн МЕ в течение 24 ч непрерывной инфузии в течение 5 дней) с 4-недельными интервалами.

Интерфероны

Интерфероны — природные цитокины, регулирующие регуляцию, рост и размножение клеток. В клинической практике используют природные и ре-

комбинантные интерфероны. Выделяют интерфероны альфа, бета и гамма:

- ✓ интерферон альфа (протеин) — лейкоцитарный интерферон,
- ✓ интерферон бета (гликопротеин) — фибробластный интерферон,
- ✓ интерферон гамма (гликопротеин) — иммунный интерферон (синтезируется лимфоцитами и NK-лимфоцитами).

Интерфероны альфа и гамма применяют в качестве противовирусных средств и при некоторых онкологических заболеваниях, интерфероны бета — для лечения рассеянного склероза.

Альтернативой системной интерферонотерапии может стать применение лекарственных средств, повышающих выработку эндогенных интерферонов (см. стр. 799).

Интерфероны альфа

Препараты интерферона альфа применяют, в основном, в качестве противовирусного средства (для лечения вирусных гепатитов, герпетической инфекции, вирусных менингоэнцефалитов, герпетической инфекции, вирусной и смешанной вирусно-бактериальной урогенитальной инфекции у женщин, а также для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ) и в онкологической практике (для лечения некоторых злокачественных новообразований). Пегилированные интерфероны альфа с улучшенной фармакокинетикой предназначены для лечения вирусного гепатита С. Показания и дозировка отдельных препаратов могут значительно различаться.

Местное применение *Человеческого лейкоцитарного интерферона* и *Гриппферона* для экстренной профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ смотри стр. 717, комбинированный препарат с *ацикловиром* *Герпферон* для лечения герпетического поражения кожи и слизистых — стр. 720, препараты для лечения аденовирусного конъюнктивита и герпетического поражения глаз — стр. 921.

■ Интерферон альфа

Интерферон человеческий лейкоцитарный (Interferonum humanum leucocyticum)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Р-р для местного применения и ингаляций 2000 МЕ/ампула 2 мл |
| | Порошок лиоф. для местного применения: ампула 1000 МЕ (4 дозы) |
| | Суппозитории ректальные 30 000 и 40 000 МЕ |
| | Порошок лиоф. для инъекций 1 млн МЕ/ампула 1 мл |

Лейкинферон (Leukinferonum)

Интекор Суппозитории ректальные 40 000 МЕ

Свеферон (Svepheron)

Микроген Суппозитории ректальные 40 000 МЕ

Смесь различных подтипов натурального лейкоцитарного человеческого интерферона альфа.

Показания

Парентерально ▶

- Вирусные заболевания: хронический гепатит В, С и D, остроконечные кондиломы.
- Онкологические заболевания: волосато-клеточный лейкоз, миеломная болезнь, Т-клеточная лимфома, хронический миелолейкоз (кроме пациентов, которым планируется пересадка костного мозга), неходжкинские лимфомы, тромбоцитоз при миелолипролиферативных заболеваниях, почечно-клеточная карцинома, меланома, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная).

Ректально ▶

Вирусные инфекции, вторичный иммунодефицит.

Местно ▶

Интраназально применяют для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ (смотри стр. 717), при герпетическом и энтеровирусном поражении глаз разводят порошок для местного применения и применяют в виде глазных капель.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Для парентерального применения: выраженное нарушение функции почек и печени (в т. ч. печеночная недостаточность при вирусных гепатитах и циррозе), аутоиммунный гепатит, недавнее применение иммунодепрессантов (кроме глюкокортикоидов), декомпенсация заболеваний щитовидной железы, эпилепсия, нарушение функции ЦНС; осторожно назначают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей и подростков младше 18 лет. Женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию.

Побочные действия

При системном применении: гриппоподобный синдром, гранулоцитопения, нарушение функции ЦНС у пожилых (сонливость, расстройство сознания, атаксия), *редко* — нарушение функции щитовидной железы, аллергические реакции, алопеция, нарушение функции печени. Для снижения выраженности гриппоподобного синдрома рекомендуют предварительно принять **парацетамол**.

При местном применении не описаны.

Контроль

Общий анализ крови, электролиты крови, ЭКГ (при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы), уровень тиреотропного гормона.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Для лечения вирусного гепатита и в онкологической практике вводят внутримышечно или подкожно

по 3–12 млн МЕ от 1 раза в день до 3 раз в неделю в зависимости от заболевания. При необходимости введения дозы свыше 12 млн ЕД применяют в виде длительной внутривенной инфузии.

При остроконечной кондиломе дополнительно применяют местно.

Ректально / вагинально ▶

При острых вирусных гепатитах А, В, С, D, Е в случае тяжелого течения назначают ежедневно на протяжении одной недели, затем через день. При заболевании средней тяжести препарат назначают через день.

При хронических вирусных гепатитах В, С, D, Е в период обострения назначают ежедневно, при стихании клинических симптомов — через день, а в стадии ремиссии — 2 раза в неделю. В тяжелых случаях рекомендуют комбинировать свечи с парентеральным введением интерферона по 0,5–1 млн МЕ.

При урогенитальных инфекциях назначают интравагинально на ночь ежедневно в течение одной недели, затем через день. Можно чередовать интравагинальное применение с ректальным и комбинировать свечи с парентеральным введением интерферона по 0,5–1 млн МЕ.

При гриппе и других ОРВИ назначают ежедневно в течение 3 дней, затем через день до нормализации состояния.

При смешанных вирусно-бактериальных инфекциях у новорожденных (в т. ч. внутриутробных) применяют ежедневно в течение одной недели, затем через день. Рекомендуют комбинировать с парентеральным введением интерферона по 0,1–0,5 млн МЕ.

При кори и ветряной оспе у детей и взрослых назначают ежедневно в течение 3 дней, затем через день. Рекомендуют сочетать с парентеральным введением и мазью местно. В тяжелых случаях парентерально вводят 2–3 раза по 0,5–1 млн МЕ.

Для иммунокоррекции часто болеющим детям назначают на ночь через сутки в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю в течение не менее месяца. Курс повторяют не менее 2-х раз в год.

При вторичном иммунодефиците, в т. ч. пожилым, назначают через день в течение 2 недель, затем 2 раза в неделю в течение следующих 2 недель. Курс повторяют 2 раза в год.

■ Интерферон альфа-2а

Роферон-А (Roferon-A)

Roche

Р-р для инъекций флакон 1 мл:
3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ, 6 млн МЕ,
9 млн МЕ и 18 млн МЕ
Р-р для инъекций 18 млн МЕ:
флакон 3 мл
Р-р для инъекций шприц-тюбик
0,5 мл: 3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ,
6 млн МЕ и 9 млн МЕ

Рекомбинантный интерферон, обладает свойствами природного интерферона.

Показания

- Вирусные заболевания: хронический гепатит В и С, остроконечные кондиломы.
- Онкологические заболевания: волосато-клеточный лейкоз, миеломная болезнь, Т-клеточная лимфома, хронический миелолейкоз (кроме пациентов, которым планируется пересадка костного мозга), неходжкинские лимфомы, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, почечно-клеточная карцинома, меланома, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная).

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, декомпенсация хронического гепатита или цирроз, недавнее применение иммунодепрессантов, угнетение миелоидного ростка крови, судороги или функциональные заболевания ЦНС.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Женщины детородного возраста должны применять надежную контрацепцию. Грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, усталость, миалгия, озноб, анорексия, тошнота). Для снижения его выраженности назначают **парацетамол** по 1 г 4 раза в день.

Со стороны ЦНС: головокружение, нарушение зрения, забывчивость, тревога, депрессия, повышенная возбудимость, парестезия, *редко* — сонливость, судороги, кома, суицидальные попытки, нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, сухость во рту, снижение массы тела, боли в животе, *редко* — запор, метеоризм, диспепсия, повышенное слюноотделение, повышение активности трансаминаз в крови, обострение язвенной болезни.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: преходящее колебание артериального давления, цианоз, сердечные аритмии, отеки, боли в грудной клетке, *редко* — застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, остановка сердца.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Другие: одышка, пневмония, ухудшение функции почек, алоpecia, обострение герпетической инфекции, кожная сыпь, крапивница, импотенция, волчаночно-подобный синдром.

Контроль

Общий анализ крови, функция почек и печени, психоневрологическое обследование, уровень глюкозы в крови (особенно при сопутствующем сахарном диабете).

Дозировка и применение

Подкожно / внутримышечно ▶

При хроническом гепатите В назначают по 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев, при недостаточном эффекте через 1 месяц лечения дозу повышают. При отсутствии эффекта через 3–4 месяца препарат отменяют. У детей назначение Роферона-А в дозе 10 млн МЕ/м² безопасно, но эффективность такой терапии не доказана.

При хроническом гепатите С (рекомендуют комбинировать с **рибавирином**; см. стр. 727) назначают по 3–4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 6 месяцев (при монотерапии интерфероном разовую дозу увеличивают до 6 млн МЕ). При отсутствии эффекта в течение 3 месяцев лечения препарат отменяют.

При остроконечных кондиломах назначают по 1–3 млн МЕ 3 раза в день в течение 1–2 месяцев.

При волосато-клеточном лейкозе начальная доза составляет 3 млн МЕ/сутки в течение 16–24 недель, затем назначают 3 млн МЕ 3 раза в неделю (при плохой переносимости — 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение не менее 6 месяцев.

При миеломной болезни назначают по 3 млн МЕ 3 раза в неделю (разовую дозу можно увеличить до максимальной переносимой — 9–18 млн МЕ) в течение неопределенно продолжительного времени.

При кожной Т-клеточной лимфоме пациентам старше 18 лет назначают по 3 млн МЕ/сутки, затем разовую дозу постепенно повышают (в течение 12 недель) до 18 млн МЕ. Поддерживающую терапию проводят максимально переносимыми дозами 3 раза в неделю (максимальная разовая доза — 18 млн МЕ). Через 8–12 недель лечения при отсутствии эффекта препарат отменяют, при получении клинического эффекта продолжают вводить препарат в течение 12 месяцев и больше (до 40 месяцев).

При хроническом миелолейкозе пациентам старше 18 лет назначают по 3 млн МЕ/сутки на 1–3-й день, по 6 млн МЕ/сутки — на 4–6-й день и по 9 млн МЕ/сутки с 7-го по 84-й день лечения. Через 8–12 недель лечения при отсутствии эффекта препарат отменяют, при получении клинического эффекта терапию продолжают в течение не более 18 месяцев. Оптимальная доза — 9 млн МЕ/сутки, минимально эффективная — по 9 млн МЕ 3 раза в неделю.

При тромбоцитозе на фоне хронического миелолейкоза назначают по 3 млн МЕ на 1–3 день лечения, по 6 млн МЕ/сутки на 4–6 день и по 9 млн МЕ/сутки на 7–84 день лечения. Через 8–12 недель лечения при отсутствии эффекта препарат отменяют, при получении клинического эффекта лечение продолжают.

При тромбоцитозе на фоне других миелолиферативных заболеваний назначают по 3 млн МЕ/сутки на 1–3 день и по 6 млн МЕ/сутки — на 4–30 день лечения. Для поддерживающей терапии обычно достаточно введения по 1–3 млн МЕ 2–3 раза в неделю.

При неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности назначают после проведения химиотерапии по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Лечение начинают как можно раньше после улучшения вследствие проведения химио- и лучевой терапии (через 4–6 недель). При применении одновременно с **циклофосфамидом, преднизолоном, винкристином и доксорубицином** (схема **СНОР**; см. стр. 823) доза составляет по 6 млн МЕ/м² с 22-го по 26-й день каждого 28-дневного цикла.

При распространенной почечно-клеточной карциноме назначают в дозе 36 млн МЕ/сутки в виде монотерапии или 18 млн МЕ/сутки в комбинации с **винбластином**.

При меланоме назначают по 18 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 8–12 недель. Через 8–12 недель лечения при отсутствии эффекта препарат отменяют, при получении клинического эффекта лечение продолжают по 18 млн МЕ (или в максимально переносимой дозе) 3 раза в неделю.

При саркоме Капоши у пациентов старше 18 лет доза составляет 18–36 млн МЕ/сутки в течение 10–12 недель (начинают лечение с 3 млн МЕ/сутки на 1–3-й день, затем назначают по 9 млн МЕ/сутки на 4–6-й день, по 18 млн МЕ/сутки на 7–9-й день и при хорошей переносимости по 36 млн МЕ/сутки на 10–84-й день лечения). Поддерживающая доза — по 36 млн МЕ 3 раза в неделю. После прекращения лечения саркома нередко рецидивирует.

Реаферон ЕС (Reaferonum EC)

Вектор-Медика Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 млн МЕ, 3 млн МЕ и
5 млн МЕ

Рекомбинантный интерферон альфа-2а.

Показания

- Острый вирусный гепатит В (среднетяжелые и тяжелые формы в начале желтушного периода до 5-го дня желтухи; в более поздние сроки назначение препарата менее эффективно; неэффективен при развивающейся печеночной коме и холестазае), острый гепатит В и С (затяжное течение), хронический активный гепатит В, С и D без признаков цирроза и при появлении признаков цирроза печени.
- Вирусный (гриппозный, аденовирусный, энтеровирусный, герпетический, паротитный), вирусно-бактериальный и микоплазменный менингоэнцефалит (эффективен в первые 4 дня заболевания).
- В онкологической практике: рак почки IV стадии, волосато-клеточный лейкоз, злокачественные лимфомы кожи, саркома Капоши, базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, кератоакантома, хронический миелолейкоз, гистеоцитоз-Х, сублейкемический миелоз, эссенциальная тромбоцитопения, острый лимфобластный лейкоз у детей.

- Рассеянный склероз.
- Ювенильный респираторный ларингопапилломатоз.
- Вирусные конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, кератиты, кератоувеиты.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопения, кожные аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При остром гепатите В вводят по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5–6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ в сутки и вводят еще в течение 5 дней. При необходимости курс лечения может быть продолжен по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель. Общая курсовая доза составляет 15–21 млн МЕ.

При остром затяжном и хроническом активном гепатите В при исключении дельта-инфекции и без признаков цирроза печени вводят по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 1–2 месяцев. При отсутствии эффекта лечение продляют до 3–6 месяцев или после окончания 1–2 месячного курса проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом 1–6 месяцев.

При остром затяжном и хронически активном гепатите С без признаков цирроза печени вводят по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6–8 месяцев. При отсутствии эффекта лечение продляют до 12 месяцев. Повторный курс лечения проводят через 3–6 месяцев.

При хроническом активном гепатите D без признаков цирроза печени вводят по 500 тыс.–1 млн МЕ в сутки 2 раза в неделю в течение 1 месяца. Повторный курс лечения через 1–6 месяцев.

При хронических активных гепатитах В и D с признаками цирроза печени вводят по 250–500 тыс. МЕ в сутки 2 раза в неделю в течение 1 месяца. При появлении признаков декомпенсации проводят аналогичные повторные курсы с интервалами не менее 2 месяцев.

При раке почки назначают по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней. Повторные курсы лечения (3–9 и более) проводят с интервалами в 3 недели. Общая курсовая доза составляет 120–300 млн МЕ и более.

При волосато-клеточном лейкозе вводят ежедневно по 3–6 млн МЕ в течение 2-х месяцев, после нормализации гемограммы суточную дозу снижают до 1–2 млн МЕ. Поддерживающая доза составляет по 3 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 6–7 недель. Общая курсовая доза — 420–600 млн МЕ и более.

При остром лимфобластном лейкозе детям в периоде ремиссии после окончания индуктивной химиотерапии (на 4–5 месяце ремиссии) назначают

по 1 млн МЕ 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, затем 1 раз в 2 недели в течение 24 месяцев. Одновременно проводят поддерживающую химиотерапию.

При хроническом миелолейкозе вводят по 3 млн МЕ ежедневно или по 6 млн МЕ через день. Срок лечения — от 10 недель до 6 месяцев.

При гистеоцитозе-Х вводят по 3 млн МЕ ежедневно в течение 1 месяца. Курс повторяют с 1–2-месячными интервалами в течение 1–3 лет.

При сублейкемическом миелозе и эссенциальной тромбоцитопении для коррекции гипертромбоцитоза вводят по 1 млн МЕ ежедневно или через сутки в течение 20 дней.

При злокачественных лимфомах и саркоме Капоши вводят по 3 млн МЕ в сутки ежедневно в течение 10 дней в сочетании с цитостатиками и глюкокортикоидами. При опухолевой стадии грибвидного микоза и ретикулосаркоматозе целесообразно чередовать внутримышечное введение по 3 млн МЕ и внутриочаговое по 2 млн МЕ в течение 10 дней. При недостаточном терапевтическом эффекте через 10–14 дней курс повторяют. После достижения клинического эффекта назначают поддерживающую терапию по 3 млн МЕ один раз в неделю в течение 6–7 недель.

При рассеянном склерозе вводят по 1 млн МЕ при пирамидном синдроме 3 раза в сутки, при мозжечковом синдроме — 1–2 раза в сутки в течение 10 дней с последующим введением по 1 млн МЕ 1 раз в неделю в течение 5–6 месяцев. Общая курсовая доза — 50–60 млн МЕ.

При ювенильном респираторном ларингопапилломатозе вводят по 100–150 тыс. МЕ/кг ежедневно в течение 45–50 дней, затем в той же дозировке 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Второй и третий курс проводят с интервалом 2–6 месяцев.

Местно ▶

При базально-клеточном и плоскоклеточном раке, кератоакантоме вводят под очаг поражения по 1 млн МЕ 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. В случае выраженных местных воспалительных реакций введение проводят через 1–2 дня. По окончании курса при необходимости проводят криодеструкцию.

Субконъюнктивально ▶

При стромальном кератите и стромальном кератоидоциклите вводят по 60 000 МЕ 1 раз в день, на курс — 15–25 инъекций.

Глазные капли ▶

Растворяют содержимое ампулы в 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и закапывают по 2 капли раствора 6–8 раз в сутки. По мере исчезновения воспалительных явлений число инсталляций уменьшают до 3–4-х. Курс лечения — 2 недели.

Инфагель (Infagel)

Вектор-Медика Мазь 10 000 МЕ/г в тубах 1, 2, 3 и 5 г

Высокоочищенный интерферон, идентичный человеческому интерферону альфа-2а.

Показания

Герпетические и другие вирусные поражения кожи и слизистых.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Дозировка и применение

Местно ▶

Наносят 1–2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Избегают попадания в глаза.

Гиаферон

Витафарма Суппозитории ректальные

Рекомбинантный интерферон альфа-2а.

Показания

Хроническая рецидивирующая вирусная инфекция, в т. ч. половых органов и генерализованные формы.

Противопоказания / Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Ректально ▶

Применяют по 1 суппозиторию 2 раза в день ежедневно в течение 10 суток.

■ Пэгинтерферон альфа-2а

Пегасис (Pegasys)

Roche Порошок лиоф. для инъекций: флакон 135 и 180 мкг

Рекомбинантный интерферон, конъюгированный с бис-монометоксиполиэтиленгликолем (ПЭГ) для улучшения фармакокинетики препарата.

Показания

Хронический вирусный гепатит С (в т. ч. с компенсированным циррозом печени).

Противопоказания

Гиперчувствительность, аутоиммунный гепатит, выраженное нарушение функции костного мозга (число нейтрофилов менее 1500/мм³, тромбоциты менее 75 000/мм³, гемоглобин менее 100 г/л).

Осторожно назначают при угнетении функции костного мозга, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, декомпенсации заболеваний

печени, психической депрессии (в т. ч. в анамнезе).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

См. *Интерферон альфа-2а*. Возможно также обострение аутоиммунных заболеваний.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно по 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель.

При снижении числа нейтрофилов в крови менее $750/\text{мм}^3$ дозу снижают до 135 мкг/неделя. При уменьшении нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ лечение прекращают до повышения числа нейтрофилов более $1000/\text{мм}^3$.

При снижении числа тромбоцитов менее $50\,000/\text{мм}^3$ дозу снижают до 90 мкг/неделя, менее $25\,000/\text{мм}^3$ — препарат отменяют.

■ Интерферон альфа-2b

Рекомбинантный интерферон с противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием.

Препараты интерферона альфа-2b различаются показаниями, противопоказаниями, дозировкой и применением.

Инtron-A (Intron-A)

Schering-Plough Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 3 млн МЕ, 5 млн МЕ и
10 млн МЕ

Показания

Для системного лечения ▶

- Хронический гепатит В, С и D.
- Ларингопапилломатоз.
- В онкологической практике: волосато-клеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь, неходжкинские лимфомы, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная), почечно-клеточная карцинома, метастатический карциноид (панкреатические эндокринные опухоли), меланома.

Для местного применения ▶

Рак яичников (интраперитонеально после проведения лучевой или химиотерапии), остроконечные кондиломы, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, кожная Т-клеточная лимфома (для внутритканевого введения), поверхностный рак мочевого пузыря (инстилляции мочевого пузыря).

Противопоказания

Гиперчувствительность, эпилепсия (устойчивая к лекарственной терапии), депрессия и суцидальные

мысли, выраженное нарушение функции почек и печени, заболевания сердца.

Не применяют при хроническом гепатите с прогрессированием или декомпенсацией цирроза печени, при проводимой недавно терапии иммунодепрессантами, аутоиммунном гепатите, а также при заболеваниях щитовидной железы, которые плохо поддаются лечению.

Назначают во время беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Беременным не вводят внутривульварно. Грудное вскармливание во время лечения следует прекратить. Возможно применение у детей 1–16 лет.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, усталость, миалгия, озноб, анорексия, тошнота). Для снижения его выраженности назначают **парацетамол** по 1 г 4 раза в день.

Со стороны ЦНС: головокружение, атаксия, тревога, депрессия, повышенная возбудимость, сонливость, парестезия, *редко* — бессонница.

Со стороны ЖКТ: рвота, повышение активности трансаминаз, *редко* — запор, диспепсия, повышенное слюноотделение.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, гранулоцитопения, нарушение коагуляции (увеличение протромбинового времени и частичного тромбoplastинового времени), носовое кровотечение.

Другие: алопеция, кожная сыпь, крапивница.

Дозировка и применение

При вирусном гепатите В вводят внутримышечно или подкожно по 5 млн МЕ ежедневно или по 10 млн МЕ 3 раза в неделю (всего 30–35 млн МЕ в неделю) в течение 16 недель.

При вирусном гепатите С вводят подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 18 месяцев. При необходимости разовую дозу повышают до 10 млн МЕ.

При вирусном гепатите D вводят подкожно по 5 млн МЕ/м² 3 раза в неделю или ежедневно в течение не менее 3–4 месяцев.

При ларингопапилломатозе после удаления опухоли вводят подкожно по 3 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

При волосато-клеточном лейкозе вводят подкожно или внутримышечно по 2 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в течение не менее 6 месяцев. При неэффективности лечения в течение 6 месяцев препарат отменяют. Лечение продолжают до стабилизации лабораторных показателей в течение не менее 3 месяцев.

При хроническом миелолейкозе вводят подкожно по 4–5 млн МЕ/м² ежедневно. Поддерживающая доза составляет 0,5–10 млн МЕ/м².

При миеломной болезни вводят подкожно по 3–5 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в качестве компонента

индукционной терапии, затем назначают в той же дозе в виде монотерапии.

При неходжкинской лимфоме назначают подкожно (в качестве дополнения к химиотерапии) по 5 млн МЕ/м².

При саркоме Капоши вводят внутримышечно или подкожно по 30 млн МЕ/м² ежедневно или через день. Возможно введение внутривенно по 50 млн МЕ в течение 30 мин ежедневно в течение 5 суток, после чего делают перерыв в лечении 9 суток и повторяют курс.

При почечно-клеточной карциноме вводят подкожно или внутримышечно по 10 млн МЕ/м² (до 18 млн МЕ/м²).

При раке яичников (после проведения лучевой или химиотерапии) вводят по 50 млн МЕ интраперитонеально еженедельно в течение 16 недель. Дозу разводят 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, затем добавляют в диализат объемом 1750 мл.

При метастатическом карциноиде начинают лечение с 2 млн МЕ/м² подкожно ежедневно или через день, затем дозу повышают до 3, 5, 7 и 10 млн МЕ/м² с интервалом 2 недели.

При меланоме назначают в дополнение к хирургическому лечению внутривенно по 20 млн МЕ/м² 5 раз в неделю в течение 4 недель, затем подкожно по 10 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 48 недель. При добавлении к химиотерапии доза составляет внутривенно по 15 млн МЕ/м² 5 раз в неделю в течение 3 недель, затем подкожно по 10 млн МЕ/м² 3 раза в неделю до прекращения прогрессирования заболевания (имеется опыт 2-летнего применения препарата).

При поверхностном раке мочевого пузыря: при ползущей клеточной карциноме промывают мочевой пузырь препаратом в дозе 30–50 млн МЕ еженедельно в течение 8–12 недель, при раке *in situ* вводят по 60–100 млн МЕ еженедельно в течение 12 недель.

Внутриканальное введение применяют при острой конической кондиломе (вводят по 1 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель, суммарно не более 15 млн МЕ/неделя, при необходимости курс повторяют), старческом кератозе (по 500 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель), базально-клеточной карциноме (по 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель), кожной Т-клеточной лимфоме (по 1–2 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4 недель).

Реальдирон (Realdiron)

Teva

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 1 млн МЕ, 3 млн МЕ, 6
млн МЕ, 9 млн МЕ и 18 млн МЕ

Показания

- Вирусные заболевания: острый и хронический вирусный гепатит В, хронический гепатит С, клещевой энцефалит.

- Онкологические заболевания: волосато-клеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, почечно-клеточная карцинома (эффективен при наличии легочных метастазов), саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная), кожная Т-клеточная лимфома, меланома.

Противопоказания

Гиперчувствительность. На время лечения следует исключить прием алкоголя.

Во время беременности и в период лактации применяют по строгим показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром. Для снижения его выраженности назначают **парацетамол** по 1 г 4 раза в день.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: слабость, сонливость, повышенная утомляемость, головная боль, замедление психомоторных реакций.

Другие: нарушение функции печени (обычно нормализуется после прекращения лечения).

Дозировка и применение

Подкожно / внутримышечно ►

При остром гепатите В назначают по 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 5–6 суток, затем по 1 млн МЕ/сутки в течение следующих 5 суток. При необходимости курс лечения продолжают по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель. Всего на курс рекомендуемая доза составляет 15–21 млн МЕ.

При хроническом гепатите В назначают по 3–6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. При отсутствии улучшения в течение 3 месяцев препарат отменяют.

При хроническом гепатите С назначают по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. При недостаточном эффекте (через 1 месяц лечения АЛТ плазмы крови не снизилась на 50 %) разовую дозу повышают до 6 млн МЕ. При отсутствии улучшения в течение 3 месяцев препарат отменяют.

При клещевом энцефалите (в т. ч. менингеальной форме) вводят по 1–3 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 суток, затем назначают по 1–3 млн МЕ через каждые 2 дня (всего 5 инъекций).

При волосато-клеточном лейкозе доза составляет по 3 млн МЕ 1 раз в день, по достижении гематологической ремиссии переходят на поддерживающее лечение по 3 млн МЕ 3 раза в неделю неопределенно продолжительное время.

При хроническом миелолейкозе назначают по 9 млн МЕ 1 раз в день, по достижении гематологической ремиссии — по 9 млн МЕ 3 раза в неделю неопределенно продолжительное время.

При почечно-клеточной карциноме назначают по

18 млн МЕ 3 раза в неделю неопределенно продолжительное время.

При саркоме Капоши назначают по 36 млн МЕ 1 раз в день, по достижении клинического улучшения переходят на поддерживающее лечение по 18 млн МЕ 3 раза в неделю.

При Т-клеточной лимфоме назначают по 18 млн МЕ 1 раз в день.

При меланоме назначают по 18 млн МЕ 1 раз в день, по достижении клинического улучшения (полной или частичной регрессии метастазов) переходят на поддерживающее лечение по 18 млн МЕ 3 раза в неделю.

Альфарона (Alpharona)

Фармаклон Порошок лиоф. для инъекций: ампулы 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ, 5 млн МЕ

Лайфферон (Lifferon)

Вектор-Медика Порошок лиоф. для инъекций и закапывания в глаза: ампулы 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ, 5 млн МЕ
Р-р для инъекций: ампулы 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ, 5 млн МЕ

Эберон альфа Р (Heberon alpha R)

Heber Порошок лиоф. для инъекций: ампулы 1 млн МЕ, 3 млн МЕ, 5 млн МЕ и 10 млн МЕ

Рекомбинантный интерферон альфа-2b.

Показания, противопоказания, побочные действия, дозировку и применение смотри *Реаферон ЕС* (стр. 792).

Виферон (Viferon)

Ферон Суппозитории 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн МЕ
Мазь 40 000 МЕ/г: банка 12 г и тубы 6 и 12 г

Показания

- Инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых и детей, в т. ч. новорожденных: ОРВИ, пневмония, менингит, сепсис, специфическая внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусные инфекции, висцеральный кандидоз, микоплазмоз) — в составе комплексной терапии.
- Хронические вирусные гепатиты В, С и D у детей, а также хронический активный гепатит и цирроз — в составе комплексной терапии.
- Урогенитальная инфекция, в т. ч. у беременных.
Мазь: герпетическая инфекция кожи и слизистых.

Противопоказания

Гиперчувствительность.
Применяют во время беременности.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Суппозитории ▶

Суппозитории по 150 тыс. МЕ предназначены для детей в возрасте до 7 лет, по 500 тыс. МЕ — детям старше 7 лет и взрослым. Суппозитории по 1 млн МЕ и 3 млн МЕ назначают детям и взрослым для лечения вирусных гепатитов и осложненных инфекций.

При гриппе и других ОРВИ, в т. ч. осложненных бактериальной инфекцией, взрослым назначают по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно. Курс лечения — 5 дней.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях новорожденным, в т. ч. недоношенным детям с гестационным возрастом более 34 недель — ежедневно по 150 тыс. МЕ 2 раза в сутки через 12 ч, недоношенным новорожденным детям с гестационным возрастом менее 34 недель — 3 раза в сутки через 8 ч. Курс лечения — 5 дней.

При гриппе, ОРВИ и бактериальной пневмонии рекомендуют проводить 1–2 курса; при вирусной и хламидийной пневмонии — 1 курс; при сепсисе — 2–3 курса, при менингите — 1–2 курса, герпетической инфекции — 2 курса, энтеровирусной инфекции — 1–2 курса, ЦМВ-инфекции, микоплазмозе, кандидозе, в т. ч. висцеральном — 2–3 курса. Перерыв между курсами — 5 дней.

При хронических вирусных гепатитах В, С, D детям в возрасте до 6 месяцев — 300–500 тыс. МЕ/сут; в возрасте 6–12 месяцев — 500 тыс. МЕ/сут, 1–7 лет — 3 млн МЕ/м²/сут, детям старше 7 лет — 5 млн МЕ/м²/сут. Препарат применяют 2 раза в сутки через 12 ч первые 10 дней ежедневно, далее трижды в неделю через день в течение 6–12 месяцев.

При хроническом активном гепатите и циррозе назначают в течение 14 дней ежедневно по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч: детям до 7 лет — по 150 тыс. МЕ, детям старше 7 лет — по 500 тыс. МЕ.

Взрослым с хроническими вирусными гепатитами назначают по 3 млн МЕ 2 раза в сутки через 12 ч в течение 10 дней ежедневно, далее трижды в неделю через день в течение 6–12 месяцев.

При урогенитальных инфекциях (кроме герпетической) взрослым назначают по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки через 12 ч. Курс — 5–10 дней. Перерыв между курсами — 5 дней.

При герпетической инфекции назначают по 1 млн МЕ 2 раза в сутки через 12 ч. Курс лечения — 10 дней.

Беременным с урогенитальной инфекцией, в т. ч. герпетической, в III триместре беременности (начиная с 28 недели) назначают по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки через 12 ч в течение 10 дней, затем 2 раза в день через 12 ч дважды в неделю — 10 суппозиториями. Далее через 4 недели назначают профилактически по

150 тыс. МЕ через 12 ч в течение 5 дней. Профилактический курс повторяют каждые 4 недели.

Местно ▶

Наносят мазь 2–3 раза в день в течение 5–7 суток.

■ Пэгинтерферон альфа-2b

ПегИнтрон (Pegintron)

Schering-Plough Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 50, 80 и 100 мкг

Рекомбинантный интерферон, конъюгированный с бис-монометоксиполиэтиленгликолем (ПЭГ) для улучшения фармакокинетики препарата.

Показания

Вирусный гепатит С — в комбинации с **рибавирином** (см. стр. 729) или в виде монотерапии (при непереносимости или наличии противопоказаний к применению рибавирина).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим интерферонам), нарушение функции ЦНС, эпилепсия, тяжелые психические заболевания, аутоиммунные заболевания (в т. ч. аутоиммунный гепатит), нарушение функции почек и печени, щитовидной железы (устойчивой к медикаментозному лечению).

Осторожно назначают при остром инфаркте миокарда, сердечной аритмии, тромбофилии и угнетении функции костного мозга (до начала лечения число тромбоцитов должно быть не менее 100 000/мм³, нейтрофилов не менее 1500/мм³).

Не применяют во время беременности, женщинам детородного возраста следует соблюдать надежную контрацепцию. Не назначают пациентам младше 18 лет.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром.

Со стороны нервной системы: нервозность, возбуждение, недомогание, апатия, спутанность сознания, парестезия, гиперестезия или гипестезия, *редко* — суицидальные мысли и попытки.

Со стороны органов зрения: затуманенное зрение, конъюнктивит, *редко* — очаговые изменения сетчатки, кровоизлияние в сетчатку.

Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, боли в правом подреберье, вздутие живота, диарея или запор, *редко* — нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: гранулоцитопения (дозозависимая), тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, артериальная гипертензия, *редко* — сердечная аритмия.

Со стороны органов дыхания: кашель, одышка, заложенность носа, вирусная инфекция, синусит, боли в грудной клетке.

Другие: зуд, сухость кожи, сыпь, эритема, меноррагия, снижение либидо, боль в ногах.

Контроль

Общий и биохимический анализ крови, функция щитовидной железы.

При появлении признаков декомпенсации функции печени лечение следует прекратить.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят подкожно по 0,5 мкг/кг или 1 мкг/кг 1 раз в неделю в течение не менее 6 месяцев или по 1,5 мкг/кг (в комбинации с **рибавирином**). Если после 6 месяцев лечения из крови выделяют РНК вируса, лечение продолжают еще в течение 6 месяцев.

При развитии выраженных побочных действий (например, при снижении числа нейтрофилов менее 750/мм³ и тромбоцитов менее 50 000/мм³) дозу снижают вдвое. При сохранении выраженной миелосупрессии (число нейтрофилов менее 500/мм³ и тромбоцитов менее 25 000/мм³) препарат отменяют.

■ Интерферон альфа-2 + иммуноглобулин

Кипферон (Kipferon)

Алфарм Суппозитории ректальные/вагинальные:
Интерферон альфа-2, 500 000 МЕ
Комплексный иммуноглобулиновый препарат, 60 мг

Комбинация рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 и комплексного иммунобиологического препарата (КИП), содержащего иммуноглобулины основных трех классов: G, A, M.

Показания

- Урогенитальный хламидиоз у женщин (на фоне антибиотикотерапии).
- Неспецифические воспалительные заболевания, герпес, вирусные (ретровирусные) и бактериальные (сальмонеллез, дизентерия, колли-инфекция) кишечные инфекции у взрослых и детей; частые воспалительные заболевания респираторного тракта, рецидивирующий бронхит, пневмония.
- Вирусные гепатиты В, С и А у детей.
- Дисбактериоз влагалища и кишечника.
- Подготовка к плановым гинекологическим и другим операциям (для профилактики инфекционных осложнений).

Противопоказания / Побочные действия

Не описано.

Дозировка и применение

Ректально / вагинально ▶

Назначают обычно по 1–2 суппозитория (в зависимости от тяжести заболевания) 2 раза в день. Курс лечения 10 дней.

Интерфероны бета

Препараты интерферона бета замедляют прогрессирующее рассеянное склероз и увеличивают интервалы между рецидивами. Точный механизм действия неизвестен. Совместим с глюкокортикоидами и АКТГ.

Показания

Рассеянный склероз: амбулаторное лечение пациентов, у которых в течение последних 2–3 лет имело место не менее 2 обострений заболевания и отсутствовали признаки прогрессирования заболевания между рецидивами.

Противопоказания

Гиперчувствительность, эпилепсия (устойчивая к лекарственной терапии), депрессия и суицидальные мысли.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, угнетении функции костного мозга, а также при заболеваниях сердца.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 16 лет. Женщинам детородного возраста рекомендуют использовать надежную контрацепцию.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром (головная боль, лихорадка, мышечные боли, слабость и усталость), *редко* — спастические боли в мышцах и преходящая мышечная слабость (вплоть до обратимого паралича конечности). Для облегчения симптомов гриппоподобного синдрома до инъекции назначают **ненаркотический анальгетик** и продолжают его прием через каждые 6 ч в течение суток.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, *редко* — артериальная гипертензия, боли в сердце, сердечная аритмия, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита.

Со стороны ЦНС: расстройства сна, нервозность, депрессия.

Другие: повышение креатинина, кальция и натрия в крови, алопеция, кожная сыпь, нарушение менструального цикла.

Контроль

Общий анализ крови (количество лейкоцитов), концентрация кальция в крови, активность печеночных трансаминаз.

■ Интерферон бета-1а

Авонекс (Avonex)
Biogen

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 30 мкг (6 млн МЕ)
Р-р для инъекций 30 мкг/шприц
0,5 мл

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят по 30 мкг (6 млн МЕ) 1 раз в неделю.

Ребиф (Rebif)

Serono

Р-р для инъекций 22 мкг (6 млн МЕ)/шприц 0,5 мл и 44 мкг (12 млн МЕ)/шприц 0,5 мл

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Обычная доза составляет по 22 мкг 3 раза в неделю.

■ Интерферон бета-1b

Бетаферон (Betaferon)

Schering

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 0,3 мг (9,6 млн МЕ)

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Разводят содержимое флакона 1,2 мл воды для инъекций. Вводят по 1 мл (8 млн МЕ) через день неопределенно длительное время (имеется опыт применения препарата в течение 3–5 лет).

Интерфероны гамма

■ Интерферон гамма

Ингарон (Ingaron)

Фармаклон

Порошок лиоф. для интраназального применения: флакон 100 000 МЕ
Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 100 000 МЕ, 500 000 МЕ,
1 млн МЕ, 2 млн МЕ

Рекомбинантный интерферон гамма — важный провоспалительный цитокин. Он блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, а также оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки. Кроме того, он блокирует синтез молекул, ответственных за развитие фиброза легких и печени.

Показания

Парентерально ▶

- Хронический вирусный гепатит В и С, ВИЧ-инфекция.
- Туберкулез легких.
- Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.
- Онкологические заболевания (в качестве иммуномодулятора — в т.ч. в комбинации с химиотерапией).

- Генитальный и опоясывающий герпес (в виде монотерапии), урогенитальный хламидиоз (в составе комплексной терапии).

Интраназально ▶

Профилактика и лечение гриппа и «птичьего» гриппа.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность.

Для парентерального применения: аутоиммунные заболевания, сахарный диабет.

Для интраназального применения: детский возраст (младше 7 лет).

Побочные действия

При парентеральном введении: локальная болезненность и гиперемия; в дозе свыше 1 млн МЕ — гриппоподобный синдром (головная боль, слабость, повышение температуры тела, артралгия; применяют парацетамол).

При интраназальном применении: не описаны.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При хроническом вирусном гепатите В и С, ВИЧ-инфекции и туберкулезе легких средняя суточная доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ. Вводят ее 1 раз в сутки ежедневно или через день. Курс — 1–3 месяца, при необходимости через 1–2 месяца курс повторяют.

Для профилактики инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью обычно средняя суточная доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ. Вводят ее 1 раз в сутки ежедневно или через день. Курс — 5–15 инъекций, при необходимости курс продлевают или повторяют через 10–14 дней.

При онкологических заболеваниях средняя доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ через день.

При генитальном и опоясывающем герпесе и урогенитальном хламидиозе средняя суточная доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ. Вводят ее 1 раз в сутки подкожно через день. Курс — 5 инъекций.

Интраназально ▶

Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций. При первых признаках гриппа и ОРВИ закапывают по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5–7 дней.

Для профилактики ОРВИ и гриппа закапывают по 2–3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют. При однократном контакте достаточно однократного применения.

Индукторы интерферона

Индукторы интерферона — вещества природного или синтетического происхождения, которые не обладают антигенными свойствами и побочными действиями препаратов интерферона, но способны по-

вышать выработку эндогенных интерферонов. Кроме ниже перечисленных, к индукторам интерферона относят **дипиридамо**л (курантил; см стр. 337).

■ Криданимод

Неовир (Neovir)

Фармсинтез 12,5 % р-р для инъекций: ампула 2 мл

Оказывает противовирусное и антихламидийное действие, способен также снижать выработку фактора некроза опухоли (ФНО) при сепсисе и ВИЧ-инфекции и активировать киллерные клетки при опухолевом процессе.

Показания

- Грипп и другие ОРВИ (лечение и профилактика), герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция (на фоне иммунодефицита), вирусные энцефалиты, вирусные гепатиты В и С.
- ВИЧ-инфекция (до развития клинических проявлений) в комбинации с **зидовудином** (см. стр. 735).
- Хламидийная инфекция, в т. ч. венерическая лимфогранулема (в составе комплексной терапии).
- Применяют также в составе комплексной терапии рассеянного склероза, онкологических заболеваний, кандидоза кожи и слизистых, иммунодефицита.

Противопоказания

Гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность II–III степени.

Побочные действия

Субфебрилитет, болезненность в месте инъекции.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Обычная доза составляет 250 мг (4–6 мг/кг). При хламидиозе и генитальных инфекциях применяют курс из 5–7 инъекций с интервалом 48 ч, при этом антибактериальную терапию начинают в день второй инъекции. При необходимости увеличивают разовую дозу до 500 мг.

При длительном и профилактическом приеме интервал между инъекциями должен составлять 3–7 суток.

При ВИЧ-инфекции назначают по 250 мг 1 раз в 3 дня в течение 1 месяца (в комбинации с **зидовудином** в дозе по 200 мг 3 раза в день внутрь).

■ Тилорон

Амиксин (Amixinum)

ЛЭНС-фарм Таблетки 60 и 125 мг

Показания

Грипп и другие ОРВИ (лечение и профилактика), герпетическая инфекция, цитомегаловирусная ин-

фекция (на фоне иммунодефицита), вирусные энцефалиты, вирусные гепатиты А (лечение и профилактика), В и С.

Хламидийная инфекция (в составе комплексной терапии).

Рассеянный склероз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 14 лет (при лечении гриппа и других ОРВИ — у детей младше 7 лет).

Побочные действия

Диспепсия, озноб.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают обычно по 125–250 мг/сутки в течение 2 дней, затем по 125 мг через каждые 2 дня.

Курс лечения при нейровирусных инфекциях — 3–4 недели, герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекции — 4 недели.

При гриппе и других ОРВИ взрослые принимают обычную дозу в течение 1 недели, дети старше 7 лет — по 60 мг/сутки в первые 2 дня, затем по 60 мг через день (всего на курс 3–4 таблетки).

При вирусном гепатите А принимают обычную дозу в течение 2 недель, гепатите В — 3–4 недели, гепатите С — 4–5 недель, при смешанной инфекции В + С принимают по 250 мг первые 2 дня, затем по 125 мг через день — всего 20 таблеток, затем по 125 мг 1 раз в неделю в течение 10–20 недель.

При рассеянном склерозе доза составляет по 125 мг через день — всего 10 таблеток.

Для профилактики гриппа и других ОРВИ, а также вирусного гепатита А взрослые принимают по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель.

■ Метилглукамина акридонат

Циклоферон (Cycloferonum)

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| <i>Полисан</i> | Таблетки 150 мг |
| | 12,5 % р-р для инъекции: ампула 2 мл |
| | 5 % линимент: флакон 5 мл |

Показания

Парентерально и внутрь: ВИЧ-инфекция, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, нейроинфекции, острые хронические гепатиты А, В, С и D, хламидиоз; онкологические заболевания; иммунодефициты.

Внутрь: грипп и другие ОРВИ.

Местно: генитальный герпес, уретрит, вагинит, бактериальный вагиноз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсированный цирроз печени.

Осторожно назначают при заболеваниях щитовидной железы.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 4 лет.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь, парентерально ▶

Обычная доза для взрослых внутривенно или внутримышечно составляет 250–500 мг, внутрь — 300–600 мг. Базовая схема предусматривает применение на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29 день лечения.

Детям назначают по 6–10 мг/кг 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно.

При гриппе и других ОРВИ принимают внутрь по 300–600 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем через день, на курс — 10–20 таблеток. Начинают лечение при первых симптомах инфекции.

Местно ▶

Применяют интравагинально или интрауретрально 1 раз в сутки. При генитальном герпесе проводят инстилляции по 5 мл 1 раз в день в течение 10–15 суток, при неспецифических и специфических уретритах, вагинитах и кандидозе — по 5–10 мл 1 раз в день в течение 10–14 суток.

Глава 97

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессанты широко применяют в трансплантологии (для профилактики и лечения реакций отторжения), а также для лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, эндогенного увеита, болезни Крона и неспецифического язвенного колита, псориаза, атопического дерматита) при неэффективности других препаратов (базисных средств и глюкокортикоидов).

Внимание! Применение иммунодепрессантов сопряжено с повышенным риском развития лимфом и злокачественных новообразований (чаще рака кожи).

Назначение иммунодепрессантов может спровоцировать развитие бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных заболеваний, возможно, с участием условно патогенных возбудителей.

Во время лечения иммунодепрессантами вакцинация может быть неэффективной. Не рекомендуют использовать живые ослабленные вакцины.

В настоящее время с целью профилактики рестеноза коронарных стентов в кардиологии используют стенты с лекарственным покрытием, содержащим иммунодепрессанты (сиролимус, такролимус и эверолимус).

■ Азатиоприн

Азатиоприн (Azathioprinum)

Мосхимфарм-препараты Таблетки 50 мг

Имуран (Imuran)

Glaxo Таблетки 25 и 50 мг

Структурный аналог (антиметаболит) аденина, гипоксантина и гуанина, которые входят в состав ДНК и РНК, в организме метаболизируется до меркаптопурина (по сравнению с меркаптопурином обладает большим иммунодепрессивным действием и меньшим цитотоксическим). Нарушает синтез нуклеотидов и пролиферацию тканей. Быстро утилизируется тканями, поэтому концентрация в крови не отражает клинической эффективности.

Показания

- Профилактика и лечение реакций отторжения при трансплантации органов.
- Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, пурпура, коллагенозы, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, миастения, синдром Рейтера, псориаз, хронический аутоиммунный гепатит, гломерулонефрит.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к меркаптопурину), нарушение функции печени, угнетение функции костного мозга.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластный эритроцитоз, макроцитоз, гемолитическая анемия; возможно развитие вторичной инфекции.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, холестатический гепатит, панкреатит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ, некроз и перфорация кишечника.

Другие: миалгия, артралгия, острая почечная недостаточность, интерстициальный пневмонит, менингеальные симптомы, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови еженедельно в течение первых 8 недель (чаще при использовании высоких доз или при наличии нарушения функции почек и печени), затем не реже 1 раза в 3 месяца.

Взаимодействие с другими препаратами

Комбинация азатиоприна с *сульфаниламидами* повышает риск миелосупрессии.

Описано развитие угнетения функции костного мозга при одновременном приеме *ингибиторов АПФ*.

Дозировка и применение

Внутри

При трансплантации органов принимают 4 мг/кг/сутки на 2–3 приема, начинают лечение за 1–7 дней до операции и продолжают его еще в течение 1–2 месяцев, затем в дозе 2–3 мг/кг/сутки на 2–3 приема неопределенно длительное время. При появлении признаков отторжения трансплантата возвращаются к дозе 4 мг/кг/сутки.

При аутоиммунных заболеваниях назначают 1,5–2 мг/кг/сутки на 2–4 приема, длительность лечения устанавливают индивидуально.

При ревматоидном артрите доза составляет 1–2,5 мг/кг/сутки на 1–2 приема, курс лечения — не менее 12 недель. Поддерживающая доза — по 0,5 мг/кг (около 25 мг) 1 раз в сутки.

При псориазе принимают по 50 мг 3–4 раза в день в течение 14–48 суток.

■ Микофенолат мофетил

Селлсепт (Cellcept)

Roche Капсулы 250 мг
Таблетки 500 мг
Суспензия внутрь 1 г/5 мл: флакон 175 мл
Порошок лиоф. для инфузии: флакон 500 мг

Эфир микофеноловой кислоты, нарушает синтез гуаниновых нуклеотидов и угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител.

Показания

- Профилактика и лечение реакций отторжения после трансплантации почек, сердца и печени (в комбинации с **циклоспорином** и **глюкокортикоидами**).
- Лечение волчаночного нефрита (в составе схем индукционной и поддерживающей терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при активном заболевании ЖКТ (из-за повышенного риска развития язв образования и кровотечения), у пожилых и детей.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Возможно развитие вторичной инфекции.

Со стороны выделительной системы: некроз почечных канальцев, гематурия, альбуминурия, дизурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия или гипертензия, сердечная аритмия, нарушение коронарного кровообращения.

Со стороны водно-электролитного обмена: гипо- или гиперкалиемия, гипофосфатемия, гипо- или гиперкальциемия, гиперволемиа, ацидоз.

Со стороны ЖКТ: язвенный стоматит, гингивит, гиперплазия десен, тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, проктит, гепатит.

Со стороны ЦНС: расстройство сна, депрессия, беспокойство, сонливость, парестезии, головокружение, тремор.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, амблиопия, катаракта.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гирсутизм, акне, увеличение массы тела, нарушение функции паращитовидных желез.

Другие: алопеция, изъязвление кожи, миалгия, артралгия, судороги мышц ног, одышка, бронхоспазм, фарингит, синусит.

Взаимодействие с другими препаратами

Не назначают одновременно с *азатиоприном*.

Дозировка и применение

При трансплантации почек ▶

Начинают лечение либо приемом внутрь в первые 3 суток после операции взрослым по 1 г 2 раза в день, либо внутривенной инфузией в первые 24 ч по 1 г 2 раза в день. Длительность лечения — до 2 недель. При лечении реакции отторжения суточную дозу повышают до 3 г.

У детей и подростков 2–18 лет доза внутрь составляет по 600 мг/м² 2 раза в день (не более 2 г/сутки).

При трансплантации сердца ▶

Назначают внутрь в первые 5 суток после операции по 1,5 г 2 раза в день.

При трансплантации печени ▶

Начинают лечение с внутривенного введения в первые 24 ч после операции по 1 г 2 раза в день в течение не менее 4 суток (максимально — 2 недели), затем переходят на прием внутрь по 1,5 г 2 раза в день неопределенно долго (по переносимости).

При волчаночном нефрите ▶

Назначают взрослым в дозе 2–3 г/сутки, детям — по 600 мг/м² через 12 ч.

■ Микофеноловая кислота**Мифортик (Myfortic)**

Novartis Таблетки 180 и 360 мг

См. Микофенолат мофетил.

Показания

Профилактика острого отторжения почки после аллогенной трансплантации (в комбинации с циклоспорином и глюкокортикоидами).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к микофенолату мофетилу).

Осторожно применяют при выраженном нарушении функции почек.

Не применяют во время беременности (женщины детородного возраста должны использовать надежную контрацепцию все время лечения и еще 6 недель после его окончания), грудное вскармливание следует прекратить (и не возобновлять в течение 6 недель после окончания лечения).

Безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Самые частые: лейкопения и диарея. У всех пациентов, получающих иммунодепрессанты, повышен риск развития злокачественных новообразований кожи и лимфом, а также оппортунистических инфекций.

Другие: анемия, тромбоцитопения, головная боль, тошнота, рвота, диспепсия, гастрит, запор, боли в животе, вздутие живота, метеоризм, утомляемость, гипертермия.

Контроль

Общий анализ крови в течение первого месяца еженедельно, в течение второго и третьего месяца — 1 раз в 2 недели, затем ежемесячно. При падении числа нейтрофилов менее 1500/мкл препарат отменяют.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременный прием микофеноловой кислоты и ацикловира может приводить к повышению концентрации обоих препаратов в крови.

Антациды на основе солей магния и алюминия снижают всасывание микофеноловой кислоты.

Исследования одновременного приема микофеноловой кислоты и азатиоприна не проводились.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Прием начинают в первые 24 ч после операции, назначают по 720 мг 2 раза в сутки (эта доза способна заменить микофенолат мофетил в дозе 2 г/сут).

■ Циклоспорин

Веро-циклоспорин (Vero-cyclosporin)

Верофарм Капсулы 25, 50 и 100 мг

Консупрен (Consupren)

Galena/Norton Капсулы 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Оргаспорин (Orgasporin)

Обнинская Капсулы 25, 50 и 100 мг

Панимун Биорал (Panimun Bioral)

Palasea Капсулы 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Р-иммун (R-immun)

Rusan Капсулы 25, 50 и 100 мг

Сандиммун (Sandimmun)

Novartis Концентрат для инфузии
50 мг/1 мл и 250 мг/5 мл
Неорал — капсулы 10, 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Циклорал (Cycloral)

Фарм-Синтез Капсулы 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Циклоспорин (Ciclosporin)

Hexal Капсулы 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Экорал (Equoral)

Ivax Капсулы 25, 50 и 100 мг
10 % р-р внутрь: флакон 50 мл

Циклический полипептид, в организме превращается в активное соединение, блокирует быструю активацию Т-лимфоцитов и подавляет синтез цитокинов. Не влияет на кроветворение и функцию фагоцитов.

Показания

- Профилактика и лечение реакций отторжения после трансплантаций.
- Ревматоидный артрит (при неэффективности базисных средств).
- Системная красная волчанка и другие коллагенозы (при неэффективности глюкокортикоидов и других средств).
- Псориаз (при неэффективности других средств).
- Эндогенный увеит (при исключении инфекционной природы заболевания и неэффективности глюкокортикоидов).
- Нефротический синдром, зависимый от глюкокортикоидов и резистентный к ним.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

При применении по показаниям, за исключением профилактики реакций отторжения: нарушение функции почек и печени, неконтролируемая артериальная гипертензия, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: ощущение чувства тяжести в желудке, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности печеночных ферментов в крови.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: чувство жара в конечностях, редко — повышение АД.

Со стороны ЦНС: головная боль, парестезии, судороги, редко — мышечная слабость, миопатия, мышечные спазмы, тремор.

Со стороны выделительной системы: снижение функции почек, повышение уровня мочевины и креатинина в крови, гиперкалиемия, интерстициальный фиброз почек (при длительном приеме).

Другие: дисменорея и аменорея, анемия, тромбоцитопения, кожная сыпь, гипертрихоз, гиперурикемия, гиперлипидемия.

Контроль

Концентрация циклоспорина при трансплантации должна составлять 500–800 нг/мл (при применении в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикоидами) или 300–600 нг/мл (при применении трех иммунодепрессантов). Контроль концентрации циклоспорина проводят 2 раза в неделю в течение первых 2 недель, затем 1 раз в неделю и (при амбулаторном приеме) 1 раз в 2–3 месяца.

Кроме того, во время лечения циклоспорином контролируют функцию почек и печени.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, усиливающие или ослабляющие действие циклоспорина, представлены в таблице 97–1.

Глюкокортикоиды могут способствовать проявлению токсичности циклоспорина (хотя эту комбинацию часто применяют в клинике).

НПВС повышают нефротоксичность циклоспорина.

Сульфаниламиды и *триметоприм* также повышает нефротоксичность циклоспорина (избегают одновременного применения).

При одновременном применении циклоспорина и *колхицина* возможно развитие тяжелых симптомов желудочно-кишечной, гепато-, нефро- или нейромышечной токсичности.

Тиенам (имипенем/циластатин) может усилить нейротоксичность циклоспорина.

Таблица 97–1. Препараты, усиливающие или ослабляющие действие циклоспорина

| Препараты, усиливающие действие циклоспорина | Препараты, ослабляющие действие циклоспорина |
|---|---|
| Амиодарон (из-за длительного периода выведения амиодарона концентрацию циклоспорина следует контролировать в течение нескольких недель после отмены амиодарона) | Азатиоприн |
| Амфотерицин В ¹ (повышает нефротоксичность циклоспорина, избегают одновременного применения, рекомендуют назначать другие антидепрессанты: метотрексат, глюкокортикоиды) | Барбитураты |
| Андрогены и даназол | Гемфиброзил |
| Ацетазоламид | Гризеофульвин |
| Верапамил (однако предварительный прием верапамила в дозе 240–360 мг/сутки оказывает нефропротективное действие и предотвращает снижение почечного кровотока; нифедипин подобным действием не обладает) | Карбамазепин |
| Грейпфрутовый сок | Омепразол (возможно и усиление действия) |
| Дилтиазем | Пиразинамид |
| Кетоконазол и флуконазол | Рифампицин (эффект развивается в течение 2 суток и сохраняется еще в течение 1–3 недель после отмены рифампицина) |
| Клонидин (клофелин) | Тербинафин |
| Макролиды (описано для эритромицина, азитромицина, кларитромицина, джозамицина и рокситромицина) | Тиклопидин |
| Метоклопрамид | Фенитоин |
| Метронидазол | |
| Нефазодон | |
| Никардипин | |
| Омепразол (возможно и ослабление действия) | |
| Оральные контрацептивы ¹ | |
| Производные сульфонилмочевины (циклоспорин, в свою очередь, может повысить концентрацию глипизида с риском развития гипогликемии) | |
| Пропафенон | |
| Флуоксетин | |
| Фторхинолоны (описано для ципрофлоксацина и норфлоксацина). Возможно проявление нефротоксичности без повышения концентрации циклоспорина в крови | |
| Хлорохин | |
| Цефтриаксон | |

¹Комбинации указанных препаратов с циклоспорином избегают.

Во время лечения циклоспорином нельзя использовать *живые вакцины*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Дозировка у взрослых и детей старше 1 года одинаковая.

Внимание! Препараты различных производителей могут различаться биодоступностью и не являться биоэквивалентными.

При трансплантации органов принимают 10–15 мг/кг/сутки на 2 приема (первый прием осуществляют за 12 ч до операции) в течение 1–2 недель, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей 2–6 мг/кг/сутки на 2 приема. При комбинации цик-

лоспорина с другими иммунодепрессантами начальную дозу снижают до 3–6 мг/кг/сутки.

При пересадке костного мозга длительность приема циклоспорина должна составлять не менее 3–6 месяцев.

При ревматоидном артрите и системной красной волчанке назначают 3,5 мг/кг/сутки на 2 приема, при необходимости дозу повышают до 5 мг/кг/сутки. Курс лечения — не менее 12 недель. Возможна комбинация с **НПВС** и/или низкими дозами **глюкокортикоидов**.

При псориазе назначают 2,5 мг/кг/сутки на 2 приема, при необходимости дозу повышают до 5 мг/кг/сутки.

При эндогенном увеите применяют циклоспорин в дозе 5 мг/кг/сутки на 2 приема, по достижении терапевтического эффекта поддерживающая доза составляет 0,5–1 мг/кг/сутки на 2 приема, при продол-

жающемся ухудшении состояния рекомендуют снизить начальную дозу до 2,5 мг/кг/сутки в течение 4 недель. Можно комбинировать циклоспорин с **глюкокортикоидами**. При отсутствии эффекта от применения циклоспорина в течение 3 месяцев дальнейшее лечение нецелесообразно.

При нефротическом синдроме (при нормальной функции почек) назначают 5 мг/кг/сутки, затем дозу снижают до минимально эффективной. При умеренном нарушении функции почек (креатинин сыворотки более 140 мкмоль/л) начальная доза не должна превышать 2,5 мг/кг/сутки. При отсутствии эффекта от применения циклоспорина в течение 3 месяцев дальнейшее лечение нецелесообразно.

Внутривенно ▶

При трансплантации костного мозга и реакции «трансплантат против хозяина» назначают взрослым и детям старше 3 месяцев 3–5 мг/кг в виде 2–6-часовой инфузии за день до трансплантации, затем вводят ежедневно в течение до 2 недель. Лечение продолжают приемом циклоспорина внутрь в дозе 12,5 мг/кг/сутки на 2 приема в течение 3–6 месяцев.

При органной трансплантации вводят 3–5 мг/кг/сутки в виде 2–6-часовой инфузии (начиная за 4–12 ч до операции).

■ Эверолимус

Сертикан (Sertican)

Novartis

Таблетки 250, 500, 750 мкг и 1 мг
Таблетки диспергируемые 100 и 250 мкг

Селективный иммунодепрессант — ингибитор активации Т-клеток, кроме того, подавляет пролиферацию кроветворных клеток и некроветворных клеток, стимулируемых фактором роста. Таким образом, предотвращает отторжение аллогенного трансплантата.

Показания

Профилактика отторжения почки или сердца у взрослых низкого и умеренного иммунологического риска после аллогенной пересадки (в комбинации с **циклоспорином** и **глюкокортикоидами**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно применяют при выраженном нарушении функции печени (требуется контроль концентрации препарата в крови).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена; женщинам репродуктивного возраста рекомендуют использовать надежную контрацепцию все время лечения препаратом и еще 8 недель после его окончания; грудное вскармливание следует прекратить.

Не рекомендуют комбинировать препарат с сильными ингибиторами и индукторами ферментов системы цитохрома (CYP3A4), в том числе *азоловыми*

противогрибковыми препаратами, макролидами, ритонавиром, а также рифамицинами.

Побочные действия

Связанные с иммуносупрессией: развитие бактериальных, вирусных и грибковых инфекций; описаны смертельные случаи от сепсиса. Рекомендуют проводить профилактику пневмоцистной пневмонии (в клинических испытаниях длительность профилактики составляла 12 месяцев), цитомегаловирусной инфекции (в течение 3 месяцев). Повышен также риск развития злокачественных новообразований кожи и лимфом.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, гемолитико-уремический синдром, *редко* — гемолиз.

Со стороны обмена веществ: гиперхолестеринемия, повышение уровня триглицеридов в крови. Может потребоваться специфическая терапия статинами и/или фибратами.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, лимфоцеле, тромбоэмболические осложнения.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, *редко* — гепатит, нарушение функции печени, желтуха.

Другие: гипогонадизм у мужчин, акне, миалгия.

Контроль

Терапевтическая концентрация препарата в крови (целевая концентрация составляет 3–8 нг/мл); регулярный контроль функции почек.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым после трансплантации сердца или почки начальная доза составляет по 750 мкг 2 раза в день, коррекцию дозы проводят через 4–5 суток. Через 1 месяц после трансплантации почки рекомендуют уменьшить дозу **циклоспорина**, при этом концентрация эверолимуса в крови должна превышать 3 нг/мл.

При трансплантации сердца в поддерживающей фазе лечения при нарушении функции почек также показано уменьшение дозы **циклоспорина** (см. специальную литературу).

■ Сиरोлимус

Рапамун (Rapamune)

Wyeth-Lederle

Р-р для приема внутрь 1 мг/мл:
флаконы 60 и 150 мл

Макролид грибкового происхождения, подавляет активацию Т-клеток за счет блокирования Ca²⁺-опосредованной и Ca²⁺-независимой внутриклеточной передачи сигнала; связыванием со специфическим цитозольным белком — иммунофилином. Снижает активность Т- и В-лимфоцитов и подавляет отторжение аллогенного трансплантата.

Показания

Профилактика отторжения почки у взрослых пациентов с низким и умеренным иммунологическим риском после аллогенной трансплантации (в комбинации с **циклоспорином** и **глюкокортикоидами**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов моложе 18 лет.

Побочное действие

Со стороны лимфатической системы: лимфоцеле (10 %).

Другие: нарушение заживления ран, периферические отеки, развитие или обострение грибковых, вирусных и бактериальных инфекций, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, *редко* — гепатотоксичность, включая некроз печени с летальным исходом.

Взаимодействие с другими препаратами

Сиролимус следует назначать с интервалом в 4 ч после приема **циклоспорина**.

Применение **рифампицина** и **кетоконазола** снижает концентрацию сиролимуса в крови (комбинацию используют в крайнем случае, при этом требуется коррекция режима дозирования сиролимуса и указанных препаратов).

При одновременном приеме **дилтиазема** необходимо контролировать концентрации сиролимуса в крови и в случае необходимости корректировать дозу последнего.

При длительной терапии сиролимусом возможно изменение эффективности **пероральных контрацептивов**.

Ингибиторы СYP3A4 (никардипин, верапамил, клотримазол, флуконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, цизаприд, метоклопрамид, бромкриптин, циметидин, даназол, ритонавир, индинавир) повышают концентрацию сиролимуса в крови.

Индукторы СYP3A4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; рифабутин, рифампицин; препараты зверобоя продырявленного) уменьшают концентрацию сиролимуса в крови.

Не рекомендуют одновременно принимать **грейп-фрутовый сок**.

При одновременном применении со **статинами** и **фибратами** следует тщательно контролировать состояние пациента для выявления симптомов развития рабдомиолиза.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуется применение в комбинации с **глюкокортикоидами** и **циклоспорином** в течение 2–3 месяцев. При необходимости можно про-

должить поддерживающее лечение в комбинации с глюкокортикоидами без циклоспорина.

Начальная терапия (в течение 2–3 месяцев после трансплантации): насыщающая доза — 6 мг однократно в течение 48 ч после трансплантации, затем поддерживающая доза 2 мг/сут. В дальнейшем дозу следует подобрать под контролем концентрации препарата в крови (C_{min} сиролимуса в крови, измеренная хроматографическим методом, должна составлять 4–12 нг/мл; C_{min} циклоспорина в крови в течение первых 2–3 месяцев после трансплантации, измеренная моноклональным методом, должна составлять 150–400 нг/мл).

Поддерживающая терапия (без циклоспорина): дозу сиролимуса подбирают, поддерживая C_{min} в крови 12–20 нг/мл (хроматографический метод).

■ Такролимус**Адваграф (Advagraf)**

Astellas Капсулы ретард 0,5, 1 и 5 мг

Програф (Prograf)

Astellas Капсулы 0,5, 1 и 5 мг
Концентрат для инфузии: флакон 5 мг

Протопик (Protopic)

Astellas 0,03 % мазь в тубе 30 г
0,1 % мазь в тубах 30 и 60 г

Макролид, химически не сходен с циклоспорином, однако оказывает подобное действие и обладает похожими побочными эффектами.

Показания

Профилактика реакций отторжения при пересадке печени, почки и сердца.

Местно: тяжелая атопическая экзема.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к макролидам).

Не назначают одновременно с **циклоспорином** (осторожно используют, если ранее применяли циклоспорин).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диспепсия, язвообразование, нарушение функции печени, панкреатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тахикардия, стенокардия, выпот в плевральной полости или в перикарде, *редко* — артериальная гипотензия, сердечная аритмия, желудочковая или септальная гипертрофия миокарда, кардиомиопатия, перикардит.

Со стороны ЦНС: головная боль, тремор, расстройства сна, беспокойство, депрессия, энцефалопатия, *редко* — агитация, галлюцинации, судороги, снижение рефлексов, приступ мигрени.

Со стороны органов чувств: амблиопия, катаракта, ретинопатия, фотофобия, глухота, звон в ушах.

Со стороны системы крови: лейкоцитоз или лейкопения, апластическая или гемолитическая анемия, *редко* — тромбоцитопения.

Со стороны выделительной системы: повышение уровня мочевины и креатинина в крови, *редко* — повреждение почек, почечная недостаточность.

Со стороны водно-электролитного баланса: гипофосфатемия, гиперкальциемия, гиперкалиемия (*иногда* — гипокалиемия), гиперурикемия, периферические отеки.

Другие: зуд, сыпь, гипотиреоз, алопеция, потливость, гирсутизм, гинекомастия, фотосенсибилизация, *очень редко* — дыхательная недостаточность и фиброз легких.

Контроль

УЗИ сердца, наблюдение окулиста, невропатолога, общий анализ крови.

Дозировка и применение

При трансплантации печени ▶

Начинают прием через 12 ч после пересадки. Взрослым назначают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг/сут на 2 приема или вводят внутривенно в дозе 0,01–0,05 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

Детям назначают внутрь в дозе 0,3 мг/кг/сут на 2 приема или вводят внутривенно в дозе 0,05 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

При трансплантации почки ▶

Начинают прием через 24 ч после пересадки. Взрослым назначают внутрь в дозе 0,2–0,3 мг/кг/сут на 2 приема или вводят внутривенно в дозе 0,05–0,1 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

Детям назначают внутрь в дозе 0,3 мг/кг/сут на 2 приема или вводят внутривенно в дозе 0,075–0,1 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

При трансплантации сердца ▶

Начинают прием через 5 дней после пересадки (с или без индукции антителами). Взрослым назначают внутрь в дозе 0,075 мг/кг/сут на 2 приема или вводят внутривенно в дозе 0,01–0,02 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь.

В схеме без индукции антителами детям назначают внутривенно в дозе 0,03–0,05 мг/кг/сут в виде круглосуточной инфузии максимально до 7 суток, после чего переходят на прием препарата внутрь в дозе 0,3

мг/кг/сут на 2 приема (начинают прием через 8–12 ч после прекращения внутривенной инфузии).

В схеме с индукцией антителами детям назначают внутрь в дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут на 2 приема.

Дозу для поддерживающего лечения и лечения реакции отторжения смотри специальную литературу.

Препарат с замедленным высвобождением (*Ад-ваграф*) принимают в той же суточной дозе, что и обычный препарат (*Програф*), 1 раз в день утром. Не рекомендуют назначать его детям.

Местно ▶

Взрослым и подросткам старше 16 лет наносят тонкий слой 0,1 % мази 2 раза в день в течение до 3 недель, затем дозу снижают до 0,03 % мази 2 раза в день (по возможности, дозу можно снизить до 1 раза в день) до купирования симптомов.

Детям 2–16 лет назначают 0,03 % мазь 2 раза в день до 3 недель, затем 1 раз в день.

Не рекомендуют применять у детей до 2 лет.

■ γ-Глутамил-триптофан

Тимодепрессин (Thymodepressin)

| | |
|---|---|
| <i>Московский эндокринный завод</i> | Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл 0,1 % капли в нос: флакон 5 мл |
|---|---|

Тимодепрессин (Thymodepressin)

| | |
|----------------|--|
| <i>Цитомед</i> | Назальный спрей 0,25 мг/доза и 0,5 мг/доза: флаконы 3, 5 и 10 мл |
|----------------|--|

Синтетический пептид, оказывает иммуносупрессивное действие, уменьшает содержание в крови лимфоцитов (хелперов и супрессоров), способствует сохранению числа стволовых клеток периферической крови при выраженных аутоиммунных процессах. Не оказывает мутагенного и тератогенного действия.

Показания

Цитопения (первичная и вторичная), гипопластическая анемия, ревматоидный артрит, псориаз, дополнительное средство при проведении химиотерапии (сокращает сроки восстановления популяций коммитированных и полипотентных предшественников гемопоэза).

Противопоказания

Гиперчувствительность, неконтролируемая артериальная гипертензия, инфекционные заболевания в острой фазе.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Вводят по 1–2 мл 1 раз в день в течение 7 суток. Через 7 суток курс можно повторить.

Интраназально ▶

Назначают по 1 мл 1 раз в день в течение 7 суток.

Антилимфоцитарные иммуноглобулины

Тимоглобулин (Thymoglobulin)

Aventis Pasteur Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 25 мг

Препарат специфических кроличьих антител против человеческих Т-лимфоцитов.

Показания

Профилактика и лечение реакций отторжения при трансплантации органов; синдром «трансплантат против хозяина»; апластическая анемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к кроличьим белкам), острые вирусные инфекции.

Не рекомендуют применять во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Гриппоподобный синдром, кожная эритема, гнойничковые заболевания кожи, изменения со стороны периферической крови (нейтропения, тромбоцитопения), сывороточная болезнь, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Циклоспорин повышает риск чрезмерной иммуносупрессии.

Нельзя применять одновременно с *живыми вакцинами*. Не следует вводить одновременно с *препаратами крови*.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Предварительно вводят **антигистаминное средство** (за 1 ч), затем вводят в разведении раствором 0,9 % натрия хлорида. Доза для профилактики отторжения трансплантата составляет по 1,25–2,5 мг/кг/сутки в течение 1–3 недель (при трансплантации почек, поджелудочной железы, печени) или 3–10 дней (при трансплантации сердца).

Для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» назначают по 2,5–5 мг/кг/сутки до клинического улучшения, при апластической анемии — по 2,5–5 мг/кг/сутки в течение 5 дней.

Атгам (Atgam)

Pfizer Р-р для инъекций 250 мг/ампула 5 мл

Лошадиный γ -глобулин, снижает число циркулирующих Т-лимфоцитов, содержит в своем составе

некоторое количество антител против других форменных элементов крови.

Показания

- Профилактика и лечение реакций отторжения при пересадке почек (обычно в комбинации с **азатиоприном** и **глюкокортикоидами**).
- Апластическая анемия (при отсутствии показаний для пересадки костного мозга). Не доказан эффект при апластической анемии вследствие злокачественного новообразования, болезней накопления, миелофиброза, синдрома Фанкони, а также вызванной воздействием лекарственных средств или радиации.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к лошадиному белку).

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Чаще всего развиваются лихорадка (более 50 %), сыпь, озноб, тромбоцитопения (может потребоваться переливание **тромбоцитов**), лейкопения. Другие побочные действия включают:

Со стороны системы крови: эозинофилия, нейтропения, гемолитическая или апластическая анемия, генерализация инфекции.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы, нарушение функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, обморок, застойная сердечная недостаточность, отек легких.

Со стороны ЦНС: головная боль, слабость, судороги, спутанность сознания и дезориентация, головокружение, нарушение координации, тремор, парестезии.

Другие: одышка, кашель, острая почечная недостаточность, гипергликемия, артралгия, миалгия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение не менее 4 ч), желательнее в крупную вену, концентрация раствора для инфузии не должна превышать 4 мг/мл, в качестве растворителя используют солевые растворы (0,9 % раствор натрия хлорида или глюкозо-солевые растворы, содержащие не менее 0,225 % натрия хлорида и 5 % глюкозы).

С целью отсрочки первого приступа реакции отторжения назначают взрослым 10–30 мг/кг/сутки, детям — 5–25 мг/кг/сутки.

Для задержки отторжения трансплантата вводят ежедневно 15 мг/кг/сутки в течение 14 дней (начинают введение не ранее 24 ч до операции и не позднее

24 ч после операции), затем через день в течение последующих 14 дней (всего 21 доза за 28 суток).

Для лечения реакций отторжения назначают 10–15 мг/кг/сутки в течение 14 дней, при необходимости введение продолжают через день (общее количество доз — 21).

При апластической анемии вводят 10–20 мг/кг/сутки в течение 6–14 дней, при необходимости введение продолжают через день в течение 14 суток (общее количество доз — 21).

Антилимфолин (Antilimpholin)

Гритоника Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 50 и 100 мг

Препарат γ -глобулина коз или кроликов, иммунизированных клетками вилочковой железы человека. Максимальное содержание антилимфоцитарных антител в крови реципиента достигается через 6–8 ч с момента введения, сохраняется в течение 24–48 ч с последующим постепенным снижением на протяжении 3–5 дней.

Показания

Профилактика и лечение реакций отторжения при пересадке органов и тканей, апластическая анемия.

Описано применение в качестве иммунокорректора в гнойной хирургии (в малых дозах — 0,5–0,8 мг/кг/сут в течение 2-х дней).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное снижение иммунологической реактивности, инфекционные заболевания.

Не применяют при ожидаемой или текущей беременности и в период лактации.

Побочные действия

Повышение температуры тела (обычно через 1–3 ч после введения и проходит самостоятельно через 4–5 ч), сывороточная болезнь (через 6–8 дней; назначают **антигистаминные средства**, в тяжелых случаях препарат отменяют и назначают **глюкокортикоиды**, плазмаферез; в этих случаях рекомендуют использовать антитела, полученные из крови других животных).

Повышается риск развития инфекций (рекомендуют одновременно проводить антибактериальную терапию).

Дозировка и применение

В трансплантологии ▶

Дозу подбирают в зависимости от массы тела и полученного эффекта (смотри ниже *Контроль*). Растворяют дозу в 250–450 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы. Премедикация: внутривенно 250–500 мг **метилпреднизолона**.

Тест-доза — 0,1 мл 1 % раствора, затем проводят биологическую пробу (первые 10–15 мл приготовленного раствора вводят струйно, после чего введение препарата прекращают на 15 минут). При отсутствии аллергических реакций вводят полную дозу со скоростью 20–30 капель в минуту.

Для профилактики отторжения вводят в дозе 7–10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней после трансплантации, при необходимости длительность лечения можно увеличить еще на 5–7 дней.

Для лечения начавшейся реакции вводят в дозе 10–14 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10–14 дней (до 21 суток).

При апластической анемии ▶

Вводят в дозе 15–25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Одновременно в течение 1–5 дней внутривенно вводят **метилпреднизолон** в дозе 2 мг/кг, после чего переходят на прием внутрь с постепенным снижением дозы и полной отменой к 14 дню.

Контроль

- После введения препарата через 1–5 ч количество лимфоцитов должно уменьшиться на 20–70 % от исходного уровня.
- Через 3 ч после введения препарата число Т-розеткообразующих клеток должно снизиться на 10–15 % от исходного.

Антагонисты рецепторов интерлейкина-2

Антагонисты интерлейкина-2 представляют собой химерные (мышинные/человеческие) моноклональные антитела, получаемые по рекомбинантной технологии. Они связываются со специфическими рецепторами на поверхности лимфоцитов и предотвращают их пролиферацию в ответ на выработку интерлейкинов. Средняя длительность связывания с рецепторами интерлейкина-2 **базиликсимаба** составляет до 36 ч, **даклизумаба** — около 120 суток. Длительность клинически значимой блокады рецептора неизвестна. Они не вызывают угнетения функции костного мозга и высвобождения цитокинов. Отдаленные последствия применения антагонистов рецепторов интерлейкина-2 неизвестны.

Показания

Профилактика реакции отторжения при трансплантации почки (в комбинации с **циклоспорином** и **глюкокортикоидами**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Препараты обычно переносятся хорошо и не вызывают увеличения числа нежелательных реакций

по сравнению с плацебо, кроме тех, что обусловлены оперативным вмешательством и обычной иммуносупрессивной терапией.

■ Базиликсимаб

Симулект (Simulect)

Novartis

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 20 мг

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Взрослым вводят внутривенно струйно или капельно (в разведении 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 20–30 мин) в дозе 20 мг за 2 ч до операции, затем повторяют введение 20 мг через 4 суток; в случае отторжения почки вторую дозу не вводят.

У детей с массой тела менее 40 кг общая доза составляет 20 мг (2 раза по 10 мг), с массой тела более 40 кг — равна взрослой дозе.

■ Даклизумаб

Зенапакс (Zenapax)

Roche

Концентрат для инфузии: флакон
25 мг

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно медленно (в течение 15 мин в разведении 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) в дозе 1 мг/кг в течение 24 ч до операции, затем по 1 мг/кг с интервалом 14 суток всего до 5 введений.

Противоопухолевые средства

| | |
|---|-----|
| 98. Цитотоксические противоопухолевые средства _____ | 812 |
| 99. Иммунные противоопухолевые средства _____ | 874 |
| 100. Гормональное лечение злокачественных новообразований _____ | 879 |
| 101. Средства для снижения токсичности противоопухолевых препаратов _____ | 889 |

Для лечения новообразований применяют хирургические методы, лучевую терапию и различные противоопухолевые лекарственные средства: цитотоксические средства, некоторые иммунные средства и гормональные препараты. Отдельную проблему составляет паллиативное лечение злокачественных новообразований, которое направлено не на излечение заболевания, а улучшение качества жизни пациента.

Паллиативное лечение злокачественных новообразований

Болевой синдром — Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует придерживаться ступенчатой схемы назначения обезболивающих средств (см. стр. 2). Вначале назначают ненаркотический анальгетик (**метамизол**, **парацетамол**) или **НПВС**; при недостаточном эффекте назначают не-сильный опиоид (**кодеин** и **дигидрокодеин**; за рубежом применяют в этом качестве **декстропропоксифен**) или **трамадол** в комбинации с **ненаркотическим анальгетиком** или **НПВС**. Не рекомендуют использовать в качестве обезболивающих средств комбинированные средства, которые содержат субтерапевтические дозы кодеина (менее 30 мг). При недостаточной эффективности комбинации кодеина и ненаркотического анальгетика назначают более сильный опиоид (например, **морфин**) в комбинации с **ненаркотическим анальгетиком** или **НПВС**. В настоящее время в клинической практике имеются трансдермальные терапевтические системы (ТТС) — лечебные пластыри, содержащие наркотические анальгетики. Описание обезболивающих средств см. стр. 1.

Сила избираемого анальгетика не зависит от стадии заболевания, но только от выраженности болевого синдрома. Так как болевой синдром легче предупредить, чем купировать, важен регулярный прием анальгетиков. Принцип «прием по часам, а не по требованию» позволяет достичь наибольшего обезболивающего эффекта при минимальной суточной дозе анальгетика. Преимущественный путь введения — внутрь. Длительный контролируемый больным прием дает лучшие результаты, чем периодические инъекции.

Дополнительные средства, применяемые при трудно купируемом болевом синдроме, представлены в таблице 98–1; при костных болях могут быть эффективны лучевая терапия и **бифосфонаты** (см. стр. 604). Для лечения выраженного болевого синдрома применяют также регионарное введение местных анестетиков, а также **морфина** и **клонидина** (клофелина) (см. стр. 177–179). Определенные перспективы связывают с применением небольших доз **кетамина** подкожно или в виде внутривенного титрования (см. стр. 164). Следует использовать также немедикаментозные методы лечения (физиотерапию, акупунктуру).

Таблица 98–1. **Дополнительные средства, применяемые для паллиативного лечения болевого синдрома при злокачественных новообразованиях** (*Oxford handbook of oncology. — Oxford University, 2002*)

| Препарат | Дозировка | Показания | Побочные действия |
|---|--|--|--|
| НПВС (например, ибупрофен, диклофенак, напроксен) | См. стр. 19 | Метастазы в кости, инфильтрация мягких тканей, боли в печени | Раздражение желудка, задержка жидкости, головная боль, головокружение; осторожно назначают при печеночной недостаточности |
| Глюкокортикоиды (например, дексаметазон) | 4–16 мг/сутки внутрь, подкожно или внутривенно | Повышение внутричерепного давления, компрессия нервов, инфильтрация мягких тканей, боли в печени | Раздражение желудка (при одновременном применении НПВС), задержка жидкости, заторможенность, спутанность сознания, синдром Кушинга |
| Амитриптилин | Начальная доза 25 мг на ночь, затем дозу подбирают по эффективности и переносимости | Невралгия | Седация, слабость, сухость во рту, запор, задержка мочи |
| Карбамазепин | Начальная доза 200 мг на ночь, затем дозу подбирают по эффективности и переносимости | Невралгия | Головокружение, запор, сыпь |

Тошнота и рвота — причиной может быть повышение внутричерепного давления, острая патология органов брюшной полости, запор, почечная недостаточность, гиперкальциемия, а также применение лекарственных средств. Для лечения применяют **метоклопрамид** (особенно при гастростазе; см. стр. 106), **галоперидол** (при гиперкальциемии и почечной недостаточности; см. стр. 109), **фенотиазины** (см. стр. 108), **дексаметазон** (при повышении внутричерепного давления; см. стр. 571). Лечение тошноты и рвоты, вызванной проведением противоопухолевой терапии, см. стр. 106.

При **запоре** (особенно вследствие применения опиоидов) применяют размягчающие (**докузат натрия**) и стимулирующие (**сеннозиды**) слабительные (см. подробнее стр. 447).

При **анорексии и кахексии** основные усилия направляют на купирование тошноты и рвоты и соблюдение диеты (могут быть эффективны небольшие дозы алкоголя). В период проведения противоопухолевой химиотерапии применяют парентеральное питание.

Для решения **психологических проблем** применяют медикаментозные (антидепрессанты, транквилизаторы) и немедикаментозные (психотерапия) методы лечения.

Глава 98

Цитотоксические противоопухолевые средства

Число опухолей, при которых доказан излечивающий эффект химиотерапии, относительно невелико (приблизительно у 10 % больных применение химиотерапии может привести к излечению болезни, еще у 30 % возможно продление жизни). Однако в комбинации с хирургическим лечением и лучевой терапией химиотерапия позволяет помочь уже большему числу пациентов. Широкое распространение получили противоопухолевые препараты в качестве **«адьювантных»** средств — применение в послеоперационном периоде для снижения риска диссеминации и метастазирования злокачественных новообразований. **«Неoadьювантная»** методика предусматривает применение химиотерапии перед операцией для уменьшения размеров опухоли, замедления ее роста, что повышает резектабельность опухоли, делает операцию менее травматичной, а лечение — более эффективным.

Таким образом, целью химиотерапии может быть излечение заболевания, продление жизни и/или улучшение качества жизни пациентов, профилактика рецидивирования и метастазирования опухоли после радикального лечения и уменьшение объема операции.

Внимание! Противоопухолевые средства следует применять под контролем врача, имеющим опыт работы с цитотоксическими препаратами.

Классификация противоопухолевых средств и механизм их действия см. таблицу 98–2. Применение цитотоксических средств при различных злокачественных новообразованиях см. таблицу 98–3 на стр. 814.

Таблица 98–2. **Классификация и механизм действия цитотоксических противоопухолевых средств**

| Группа | Механизм действия ¹ | Препараты |
|--|---|--|
| Алкилирующие средства | Образование ковалентных связей с нуклеофильными соединениями (фосфатными, амидными, сульфгидрильными, имидазольными и другими) — структурными элементами ДНК и, в меньшей степени, РНК | <i>Азотистые иприты</i> Мелфалан Хлорамбуцил <i>Оксазафосфорины</i> Циклофосфамид Ифосфамид <i>Эфир дисульфоновой кислоты</i> Бусульфан <i>Тетразины</i> Дакарбазин Темозоломид <i>Азиридин</i> Тиотепа <i>Производные нитрозомочевины</i> Кармустин Ломустин Фотемустин <i>Производные платины</i> Цисплатин Карбоплатин Оксалиплатин |
| Антиметаболиты | Влияние на биосинтез нуклеиновых кислот | <i>Антагонисты фолиевой кислоты</i> Метотрексат Пеметрексед Ралтитрексид <i>Аналоги пурина</i> Меркаптопурин Тиогуанин <i>Фторпиримидины</i> Фторурацил Капецитабин Тегафур <i>Аналоги цитозина</i> Гемцитабин Цитарабин <i>Аналоги аденозина</i> Кладрибин Флударабин Гидроксимочевина |
| Противоопухолевые антибиотики | Включение в ДНК (антрациклиновые антибиотики связываются с ДНК и воздействуют на фермент топоизомеразу II, дактиномицин непосредственно включается в ДНК и препятствует синтезу РНК и белков) Разрушение ДНК | <i>Актиномицины</i> Дактиномицин (актиномицин D) <i>Антрациклиновые антибиотики</i> Даунорубицин Доксорубицин (адриамицин) Идарубицин Эпирубицин Митоксантрон Блеомицин Митомицин |
| Антимикротубулиновые средства (цитотоксические средства растительного происхождения) | Воздействие на тубулин и угнетение митотического деления | <i>Алкалоиды барвинка</i> Винбластин Винкристин Винорелбин <i>Токсоиды (таксаны)</i> Доцетаксел Паклитаксел |



| Группа | Механизм действия ¹ | Препараты |
|---------------------------------|---|---|
| Ингибиторы топоизомеразы | Подавление активности топоизомеразы I типа и блокирование репликации ДНК Подавление активности топоизомеразы II типа и блокирование репликации ДНК | Иринотекан Топотекан Тенипозид Этопозид |
| Ингибиторы протеинкиназ | Торможение роста различных линий опухолевых клеток, метастазирования и ангиогенеза | Гефитиниб Дазатиниб Иматиниб Нилотиниб Сорафениб Сунитиниб Эрлотиниб |
| Другие цитотоксические средства | Различный | Алтретамин Бортезомиб Гидразин Прокарбазин Проспидин Эстрамустин <i>Ретиноиды</i> Третиноин <i>Ферментные средства</i> Аспарагиназа Пэгаспарагиназа |

¹Реальный механизм действия отдельных лекарственных средств может быть шире, чем механизм, присущий его группе.

Таблица 98–3. Применение цитотоксических средств при различных злокачественных новообразованиях

| Заболевание | Препараты для химиотерапии ¹ |
|------------------------------------|---|
| Рак молочной железы | Адьювантная терапия — CMF (циклофосфамид + метотрексат + фторурацил) или схемы на основе антрациклиновых антибиотиков (доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел, FAC , AC) + <i>гормонотерапия</i> (овариэктомия, тамоксифен) ² Неoadьювантная терапия — полихимиотерапия (карбоплатин + доксорубин + фторурацил) в сочетании с лучевой терапией Метастатический — <i>гормональная терапия</i> (тамоксифен, оvariэктомия, прогестины и ингибиторы ароматазы) ² + <i>химиотерапия</i> : схема FAC (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид); <i>препараты 2-го ряда</i> — токсиды ± антрациклиновые антибиотики, при их неэффективности или непереносимости — доцетаксел ± капецитабин, затем — паклитаксел + гемцитабин. Новый препарат — трастузумаб (см. стр. 877) |
| Рак почки | Распространенный или метастатический — прогестины ² (при наличии прогестинных рецепторов), алкалоиды барвинка (химиотерапия играет небольшую роль) и препараты интерлейкина-2 (см. стр. 788; алдеслейкин в настоящее время рекомендуют вводить подкожно в комбинации с интерфероном альфа и/или цитотоксическими препаратами). Новые средства — сорафениб и сунитиниб |
| Опухоль Вильмса (нефробластома) | Адьювантная терапия — винкристин + дактиномицин ± доксорубин |
| Рак мочевого пузыря и мочеточников | Поверхностный — интравезикальная химио- (митомицин, доксорубин) и иммунотерапия (вакцина БЦЖ ; см. стр. 874) Распространенный или метастатический — M-VAC (метотрексат + винбластин + доксорубин + цисплатин) или CMV (цисплатин + метотрексат + винбластин) Изучается эффективность токсидов, гемцитабина и ифосфамида |
| Рак предстательной железы | Метастатический — гормональная терапия с целью достижения максимальной андрогенной блокады (хирургическая кастрация, стероидные и нестероидные антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона) ² . Эстрогены повышают риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (в настоящее время не рекомендуют) Гормонорезистентный — митоксантрон + преднизолон, или доцетаксел + преднизолон, или эстрамустин + или доцетаксел, или паклитаксел, или винбластин, или этопозид |

| Заболевание | Препараты для химиотерапии ¹ |
|--|---|
| Рак яичек и герминогенные опухоли яичек и яичников | ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) |
| Рак яичников | <i>Препараты 1-го ряда</i> — цисплатин + паклитаксел (более эффективны, чем применявшиеся цисплатин + циклофосфамид) или карбоплатин + паклитаксел. В качестве <i>препаратов 2-го ряда</i> изучают топотекан, липосомный препарат доксорубицина, этопозид, гемцитабин и алтретамин |
| Рак эндометрия | Цисплатин + доксорубицин (клиническая эффективность низкая). Ранее применяли прогестины (клиническая эффективность низкая) |
| Саркома матки | Метастатическая — доксорубицин + ифосфамид (клиническая эффективность низкая) |
| Рак шейки матки | Метастатический — комбинированная схема с применением цисплатина, митомицина, ифосфамида, метотрексата, винкристина, фторурацила и блеомицина (например, ВIP , ВОМР) |
| Хорионкарцинома | При числе баллов менее 8 по шкале запущенности — метотрексат При запущенности более 9 баллов — этопозид + метотрексат + дактиномицин с еженедельным чередованием циклофосфамид + винкристин (ЕМА/СО) или DMC (дактиномицин + метотрексат + циклофосфамид) |
| Рак пищевода | Неoadьювантная терапия — эффективны фторурацил, цисплатин, митомицин, паклитаксел, метотрексат (чаще фторурацил + цисплатин) Распространенный — фторурацил + цисплатин + лучевая терапия |
| Рак желудка | Адьювантная терапия — эффективность не доказана Паллиативное лечение — фторурацил, или фторурацил + цисплатин, или FAM (фторурацил + доксорубицин + митомицин), или FAMTX (фторурацил + доксорубицин + метотрексат), или ECF (эпирубицин + цисплатин + фторурацил). <i>Новые комбинации:</i> иринотекан + доцетаксел, или TPF , или капецитабин, или тегафур + урацил, или высокодозовый режим этопозид + цисплатин |
| Злокачественные опухоли тонкой кишки | Рак — фторурацил ± лейковорин ± интерферон альфа (см. стр. 789–797) Саркома — комбинации на основе доксорубицина Лимфомы — СНОР (циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизолон) Карциноид — интерферон альфа ± октреотид (см. стр. 575). Цитотоксические средства обычно не назначают |
| Колоректальный рак | Адьювантная терапия — фторурацил + лейковорин. Добавление иринотекана или оксалиплатина повышает эффективность Распространенный — фторурацил + лейковорин, <i>альтернатива:</i> ралтитрексид; <i>схемы 2-го ряда:</i> иринотекан, или оксалиплатин + фторурацил + лейковорин, или капецитабин, или тегафур + урацил. Новые препараты: бевацизумаб (стр. 876) и цетуксимаб (стр. 878) |
| Рак печени | Гепатоцеллюлярный рак — системная терапия малоэффективна; изучается эффективность паклитаксела, гемцитабина, иринотекана и оксалиплатина. Двойное кровоснабжение печени (печеночная артерия и воротная вена) позволяет использовать химиоэмболизацию печеночной артерии: введение в печеночную артерию цитостатика в гидрофобном носителе или специальных биodeградируемых микросферах. Изучается эффективность октреотида (см. стр. 575) Холангиоцеллюлярный рак — фторурацил ± гемцитабин, изучается эффективность капецитабина |
| Рак поджелудочной железы | Распространенный — гемцитабин или схемы на основе гемцитабина (GF : с фторурацилом, GP : с цисплатином, GEMOX : с оксалиплатином, GC : с капецитабином, DG : с доцетакселом, а также с митомицином или эрлотинибом), многокомпонентные схемы: MGF (митомицин + цисплатин + фторурацил), FOLFIRINOX (оксалиплатин + иринотекан + фторурацил + лейковорин) |
| Рак легкого (немелкоклеточный; включает аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак) | Адьювантная терапия — 3–4 цикла полихимиотерапии на основе цисплатина (цисплатин + или винбластин, или винорелбин, или этопозид) ± лучевая терапия. Описана методика 2-хлетнего непрерывного применения тегафура + урацила Неoadьювантная терапия — 3–4 цикла монотерапии цисплатином. Изучается эффективность добавления 2-го препарата: гемцитабина, винорелбина, паклитаксела или доцетаксела |
| Рак легкого (мелкоклеточный, или овсяноклеточный) | EP (этопозид + цисплатин), или EC (этопозид + карбоплатин), или CAE (циклофосфамид + доксорубицин + этопозид), или CAV (циклофосфамид + доксорубицин + винкристин), или CVI (карбоплатин + этопозид + ифосфамид). Изучается эффективность доцетаксела, паклитаксела, топотекана, иринотекана и гемцитабина |



| Заболевание | Препараты для химиотерапии ¹ |
|--------------------------------------|--|
| Мезотелиома | Распространенная — цисплатин + пеметрексид Адьювантная терапия — карбоплатин + паклитаксел + лучевая терапия |
| Злокачественные опухоли головы и шеи | Распространенные — цисплатин, фторурацил, метотрексат, блеомицин |
| Рак слюнных желез | Эффективны цисплатин, фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид |
| Нейробластома | В III стадии — ОРЕС или мелфалан в высокодозовом режиме или циклофосфамид В IV стадии — винкрестин или комбинация циклофосфамид + доксорубицин + карбоплатин/этопозид |
| Ретинобластома | Неоадьювантная терапия — препараты платины, этопозид, винкрестин, доксорубицин, циклофосфамид |
| Опухоли ЦНС | Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин), прокарбазин, препараты платины, темозоламид |
| Меланома | В IV стадии — дакарбазин и/или виндезин. Возможно применение препаратов интерлейкина-2 (см. стр. 788) и интерферона (см. стр. 789), изучается эффективность мелфалана ± фактор некроза опухоли (TNF) |
| Рак кожи (не меланома) | Базально-клеточный рак — местно фторурацил Плоскоклеточный рак — эффективны цисплатин, метотрексат, фторурацил, блеомицин |
| Остеосаркома | Адьювантная и неоадьювантная терапия — эффективны доксорубицин, цисплатин, ифосфамид, метотрексат (в высокодозовом режиме) |
| Саркома Юинга | Винкрестин, доксорубицин, дактиномицин, этопозид, циклофосфамид, ифосфамид |
| Рабдомиосаркома | Винкрестин + дактиномицин. Для интенсификации курса к указанным препаратам добавляют ифосфамид, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, карбоплатин, или проводят терапию алкилирующими средствами в высокодозовом режиме |
| Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | Ранний — полихимиотерапия винбластин + блеомицин + метотрексат или ABVD (доксорубицин + блеомицин + винбластин + дакарбазин) Запущенный — режим ABVD (доксорубицин + блеомицин + винбластин + дакарбазин) заменил недавний стандарт MOPP (мехлорэтамин + винкрестин + прокарбазин + преднизолон). Проводят обычно 6 циклов (или еще 4 цикла после достижения полной ремиссии). Возможно чередование режимов COPP/ABVD (мехлорэтамин заменяют циклофосфамидом). <i>Короткие режимы</i> (за счет увеличения разовой дозы снижают общую дозу и позднюю токсичность): Stanford V (мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, преднизолон, винкрестин, блеомицин, этопозид), BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизолон) в комбинации с регионарной лучевой терапией |
| Неходжкинские лимфомы | Фолликулярная — монотерапия хлорамбуцилом или СНОР (циклофосфамид + доксорубицин + винкрестин + преднизолон). Новые препараты — флударабин, кладрибин, интерферон альфа (см. стр. 789–797), ритуксимаб (стр. 877) Лимфома Беркитта — метотрексат, циклофосфамид, ифосфамид (комбинируют системную и интратекальную терапию) Лимфобластная лимфома — см. острый лимфолейкоз Диффузная В-клеточная лимфома — СНОР (циклофосфамид + доксорубицин + винкрестин + преднизолон) 6–8 курсов. Добавление ритуксимаба к СНОР повышает эффективность лечения. При рецидиве заболевания применяют схему IVE (ифосфамид + эпирубицин + этопозид) с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток При агрессивной лимфоме разработана высокодозовая миелоаблативная химиотерапия: 2 режима СЕЕР (циклофосфамид + эпирубицин + виндезин + преднизолон), затем 1 курс МС (метотрексат + цитарабин, на 37-й день) и 1 курс ВЕАМ (кармустин + этопозид + цитарабин + мелфалан, с 66-го дня), после чего проводят трансплантацию стволовых клеток |
| ВИЧ-ассоциированные опухоли | Саркома Капоши — для системного лечения применяют интерферон альфа (при CD4+ более 200; см. стр. 789–797), винкрестин и блеомицин, липосомные формы доксорубицина и даунорубицина Неходжкинские лимфомы — СНОР (циклофосфамид + доксорубицин + винкрестин + преднизолон) 1 раз в 3 недель Лимфома ЦНС — глюкокортикоиды (дексаметазон) ± химиотерапия интратекально |

| Заболевание | Препараты для химиотерапии ¹ |
|--|--|
| Гематологические заболевания | |
| <p>Цель цитотоксической терапии — достичь ремиссии (исчезновения признаков болезни), затем проводят консолидирующую терапию до элиминации лейкоэмических клеток. Поддерживающая терапия в течение 2–3 лет снижает риск рецидива заболевания (не доказано для острого миелобластного лейкоза)</p> <p>Протоколы лечения различаются у новорожденных, детей и взрослых, а также при редком В-клеточном остром лимфобластном лейкозе</p> | |
| Острый лимфобластный лейкоз | <p>Индукция ремиссии: винкристин + L-аспарагиназа + преднизолон (или дексаметазон) ± даунорубин (или другой антрациклиновый антибиотик; обычно у взрослых)</p> <p>Консолидация (интенсификация): обычно протоколы включают винкристин, циклофосфамид, citarabin, даунорубин, этопозид, тиогуанин или меркаптопурин. Оптимальное число циклов — 2–3 у детей и несколько больше у взрослых</p> <p>Профилактика поражения ЦНС: лучевая терапия, метотрексат интратекально или в высокодозовом режиме, citarabin</p> <p>Поддерживающая терапия (2 года у девочек и взрослых и до 3 лет — у мальчиков): меркаптопурин внутрь ежедневно и метотрексат внутрь 1 раз в неделю. Ежемесячно (или 1 раз в 3 месяца у взрослых) добавляют внутривенное введение винкрестина с коротким курсом (5 суток) глюкокортикоидов внутрь</p> |
| Острый миелобластный лейкоз | <p>Индукция ремиссии: антрациклиновый антибиотик + citarabin ± тиогуанин/этопозид (например, 7 + 3) — обычно 2 курса. Преимущество высокодозовой терапии citarabiном не доказано</p> <p>Третий и четвертый курсы (консолидация) могут включать этопозид, идарубин, митоксантрон, citarabin в высокой дозе. Наряду с химиотерапией, применяют аллогенную трансплантацию стволовых клеток костного мозга</p> <p>Целесообразность поддерживающей терапии подвергнута сомнению</p> <p>Аллогенную трансплантацию стволовых клеток применяют в некоторых медицинских центрах у пациентов младше 45 лет (вопрос дискуссионный)</p> |
| Острый промиелоцитарный лейкоз | <p>Третиноин вызывает ремиссию путем дифференциации клеток без гипоплазии костного мозга, но не излечивает, поэтому с 4-го дня дополнительно назначают химиотерапию (например, схему 7 + 3)</p> |
| Хронический лимфолейкоз | <p>Первично-сдерживающая терапия — хлорамбуцил (обычно в течение 2–4 месяцев). Обсуждается роль и место в лечении флударабина (препарат 1-го ряда или резерва для пациентов при недостаточном эффекте хлорамбуцила). Возможно применение других препаратов из группы аналогов пурина. При недостаточной эффективности комбинируют флударабин с циклофосфамидом или с метотрексатом и дексаметазоном. При панцитопении к лечению добавляют преднизолон 1 мг/кг/сутки в течение 1–2 недель</p> <p>В поздней стадии лейкоза и при недостаточной эффективности хлорамбуцила — СОР (циклофосфамид + винкристин + преднизолон) или СНОР (циклофосфамид + доксорубин + винкристин + преднизолон)</p> <p>К другим методам лечения относят применение моноклональных антител (алемтузумаб, ритуксимаб; см. стр. 875)</p> <p>При апластической анемии может быть эффективен циклоспорин (см. стр. 803). Для профилактики пневмоцистной инфекции назначают ко-тримоксазол или пентамидин в течение 1 года после проведенного курса (см. стр. 700), для профилактики герпетической инфекции ± ацикловир (см. стр. 719). При гипогаммаглобулинемии проводят заместительную терапию внутривенными глобулинами (см. стр. 780)</p> |
| Хронический миелолейкоз | <p>Препарат выбора — гидроксикарбамид. Для профилактики приступа подагры в начале лечения часто назначают аллопуринол (см. стр. 615). По достижении контроля за количеством клеток крови гидроксикарбамидом назначают интерферон альфа (см. стр. 789–797). Цель лечения — поддержание числа лейкоцитов около 4000/мм³. Комбинация малых доз citarabина с интерфероном может быть более эффективной, чем монотерапия интерфероном (citarabin заменил в схемах лечения бусульфан, который ухудшал результаты аллогенной трансплантации костного мозга)</p> <p>Аллогенная трансплантация конкурирует по эффективности с интерферонотерапией, но сопряжена с высокой послеоперационной летальностью и предпочтительна у пациентов младше 50 лет</p> <p>Терапия терминальной стадии хронического миелолейкоза аналогична лечению острого миелобластного лейкоза</p> |

| Заболевание | Препараты для химиотерапии ¹ |
|-------------------------------|---|
| Миеломная болезнь | <p>До недавнего времени препаратом выбора считали мелфалан (у пожилых ± преднизолон). Применяли также циклофосфамид в виде монотерапии. По достижении фазы «плато» химиотерапию прекращали. В случае развития рецидива (обычно через 1 год) назначали полихимиотерапию: C-VAMP (циклофосфамид + винкристин + доксорубицин + преднизолон), или VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон), или VBAP (винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизолон), или ABCM (доксорубицин, кармустин, циклофосфамид, мелфалан). Интерферон альфа (см. стр. 789–797) позволял продлить длительность «плато», однако мало влиял на выживаемость. В последние годы у пациентов младше 65 лет после 3–4 курсов полихимиотерапии по схеме VAD (дексаметазон + винкристин + доксорубицин) назначают мелфалан в высокодозовом режиме (± лучевая терапия) с последующей пересадкой стволовых клеток или аллогенной пересадкой костного мозга.</p> <p>Так как миелоаблативная терапия ухудшает результаты пересадки стволовых клеток, полагают, что леналидомид (смотри стр. 875) может заменить цитотоксические средства в схеме с дексаметазоном у пациентов, у которых предполагается пересадка стволовых клеток. Мелфалан и лучевую терапию рекомендуют применять только у пациентов, которым не показана пересадка стволовых клеток.</p> |
| Миелолиферативные заболевания | <p>Полицитемия — в нетяжелых случаях наиболее эффективны кровопускания. В тяжелых случаях назначают гидроксикарбамид (длительно в течение нескольких лет) или бусульфан (курсами). Риск прогрессирования лейкоза ниже при применении гидроксикарбамида. Место в лечении интерферона альфа не определено.</p> <p>Тромбоцитоз — анагрелид (см. стр. 344) заменяет в роли препарата 1-го ряда гидроксикарбамид. У молодых пациентов, особенно женщин репродуктивного возраста, применяют интерферон альфа (см. стр. 789–797). Эффективен тромбоцитаферез. Для снижения риска тромбозов назначают аспирин (безопасная доза — 100 мг/сутки; см. стр. 335).</p> <p>Миелофиброз — гидроксикарбамид (способствует уменьшению спленомегалии и гиперметаболизма), аллопуринол для лечения подагры (см. стр. 615). Обсуждается аллогенная трансплантация стволовых клеток у молодых пациентов.</p> <p>Системный мастоцитоз — назначают H₁- и H₂-блокаторы (при их неэффективности описано применение кромонов и антилейкотриеновых средств), для контроля пролиферации мастоцитов — интерферон альфа (см. стр. 789–797), гидроксикарбамид, кладрибин.</p> |

¹Схемы полихимиотерапии см. таблицу 98–6 на стр. 788–801.

²Гормональную терапию злокачественных новообразований см. стр. 840.

Противопоказания к проведению противоопухолевой терапии

Противоопухолевые средства не применяют при кахексии, терминальных состояниях, а также острых инфекционных заболеваниях (особенно при ветряной оспе и герпетической инфекции). Избегают их назначения при выраженном угнетении костномозгового кроветворения.

Абсолютное большинство противоопухолевых средств оказывает эмбриотоксическое и фетотоксическое действие и противопоказаны к применению во время беременности и в период лактации (кормление грудью прекращают).

Побочные действия противоопухолевой терапии

Цитотоксические средства действуют не только на опухолевые клетки, но и на здоровые ткани, с чем связаны их побочные действия. Неспецифические побочные действия (которые присущи практически всем противоопухолевым средствам) представлены

в таблице 98–4, специфические дозозависимые побочные действия химиотерапевтических средств — в таблице 98–5 на стр. 820. Кроме того, часто встречаются нарушение иммунитета и развитие оппортунистических инфекций (бактериальных и вирусных). Описано также повышение риска развития вторичных злокачественных опухолей.

Средства для улучшения переносимости цитостатических средств см. стр. 889.

Взаимодействие противоопухолевых средств с другими препаратами

Тиазиды могут замедлить восстановление костномозгового кроветворения после применения противоопухолевых средств.

Циметидин может усилить угнетение костномозгового кроветворения, вызываемого **кармустином** (избегают одновременного назначения).

Петлевые диуретики усиливают ототоксичность **цисплатина** (избегают одновременного назначения).

Активированный уголь и *аминогликозиды*, *принимаемые внутрь*, способствуют снижению всасыванию **метотрексата** из ЖКТ.

Таблица 98–4. Неспецифические побочные действия противоопухолевых средств

| Побочные действия | Лечение |
|---|--|
| Угнетение костномозгового кроветворения | При нейтропении менее 1000/мм ³ назначают антибиотики широкого спектра (см. стр. 632); для лечения выраженной и длительно существующей нейтропении применяют лейкоцитарные гемопоэтины (см. стр. 363) и интерлейкин-1 (стр. 365) При выраженной тромбоцитопении возможно применение опрелвекина (см. стр. 367) При анемии проводят заместительные гемотрансфузии, реже назначают эритропоэтины (см. стр. 359) |
| Тошнота и рвота (острая и отсроченная) | При острой тошноте и рвоте — фенотиазины , домперидон (лечение начинают до применения химиотерапевтических средств, продолжают все время лечения и еще 24 ч после его окончания), при их неэффективности — дексаметазон 6–10 мг внутрь ± лоразепам 1–2 мг внутрь, при их неэффективности — антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (нередко + дексаметазон) При отсроченной тошноте и рвоте антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов обычно мало эффективны. Назначают дексаметазон + или фенотиазины , или метоклопрамид (в высокой дозе) См. стр. 105 |
| ✓ <i>слабо выраженная</i> — винкристин, блеомицин, флударабин, тиогуанин (внутрь), хлорамбуцил (внутрь), циклофосфамид (внутрь) ✓ <i>умеренно выраженная</i> — фторурацил, этопозид, метотрексат (в дозе менее 250 мг/м ²), митомицин, винбластин, винорелбин, паклитаксел ✓ <i>средней выраженности</i> — ифосфамид, циклофосфамид (в дозе не более 750 мг/м ²), ломустин, метотрексат (в дозе 250–1000 мг/м ²), доксорубицин (в дозе 20–60 мг/м ²), идарубицин ✓ <i>тяжелая</i> — циклофосфамид (750–1500 мг/м ²), кармустин (в дозе не более 250 мг/м ²), карбоплатин, цисплатин (в дозе менее 50 мг/м ²), метотрексат (в дозе более 1000 мг/м ²), доксорубицин (в дозе более 60 мг/м ²), дакарбазин, прокарбазин (внутрь), цитарабин (в дозе более 1000 мг/м ²) ✓ <i>очень тяжелая</i> — иринотекан, цисплатин (в дозе не менее 50 мг/м ²), кармустин (в дозе более 250 мг/м ²), циклофосфамид (в дозе более 1500 мг/м ²) | |
| Гиперурикемия (осложняет лечение неходжкинских лимфом и лейкозов) | Аллопуринол (см. стр. 615; при одновременном применении необходимо снижение дозы меркаптопурина; способен усилить миелосупрессию, вызываемую циклофосфамидом), начинают лечение за 24 ч до начала химиотерапии Расбуриказа (см. стр. 616) Необходима достаточная гидратация |
| Гиперкальциемия (осложняет лечение миеломной болезни и метастатического рака молочной железы) | Бифосфонаты (см. стр. 604) Глюкокортикоиды (см. стр. 565) |
| Алопеция | Специальных средств нет |
| Репродуктивная функция (аменорея у женщин, азооспермия у мужчин) | Специальных средств нет; рекомендуют использовать надежные методы контрацепции |

Амиодарон, *НПВС* и *салицилаты* повышают риск развития токсичности при применении **метотрексата** (при назначении НПВС и салицилатов одновременно с метотрексатом считают необходимым более длительное применение *лейковорина*).

Омепразол способствует повышению концентрации в крови **метотрексата** (по возможности, следует отменить омепразол за несколько дней до начала применения метотрексата и заменить его *циметидином*).

Некоторые *пенициллины* (описано для *амоксцициллина* и *мезлоциллина*) могут повышать концентрацию **метотрексата** в крови (возможно, за счет конкурентного снижения почечной экскреции). Может быть необходимо увеличение курса применения *лейковорина*.

Прием внутрь **меркаптопурина** на фоне лечения *аллопуринолом* требует снижения дозы меркаптопурина на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ (подобный эффект не отмечен при парентеральном введении меркаптопурина).

Аллопуринол может повысить риск угнетения кроветворения, вызываемого **циклофосфамидом**.

Пробенецид способствует снижению почечной экскреции **метотрексата** (при одновременном применении рекомендуют снизить дозу метотрексата и использовать более длительный курс *лейковорина*).

Одновременное применение **метотрексата** и **прокарбазина** повышает риск развития нефротоксичности (считают необходимым выдерживать 72-часовой интервал между окончанием введения прокарбазина и началом применения метотрексата).

Таблица 98–5. Дозозависимые побочные действия химиотерапевтических средств

| Органы-мишени | Токсические эффекты | Препараты |
|-----------------------------|--|---|
| Система крови | Лейкопения | Большинство препаратов |
| | Тромбоцитопения | Карбоплатин, блеомицин, митомицин, аспарагиназа |
| | Гемолитическая анемия | Флударабин |
| ЖКТ | Мукозиты (стоматит, эзофагит и другие) | Метотрексат, меркаптопурин, тиогуанин, фторурацил, капецитабин, дактиномицин, антрациклиновые антибиотики, блеомицин, тенипозид, этопозид |
| | Диарея | Метотрексат, капецитабин, фторурацил, иринотекан, топотекан |
| | Паралитическая кишечная непроходимость | Винкристин, винорелбин |
| | Нарушение функции печени | Дакарбазин, метотрексат, меркаптопурин, аспарагиназа |
| | Тромбоз печеночных вен | Бусульфан, дакарбазин, производные нитрозомочевины |
| Нервная система | Панкреатит | Аспарагиназа, цитарабин |
| | Парестезия, периферическая нейропатия | Алкалоиды барвинка, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, алтретамин |
| | Глухота | Цисплатин |
| | Летаргия | Аспарагиназа |
| Кожа | Ладонно-подошвенный синдром | Капецитабин |
| | Гиперпигментация | Бусульфан, блеомицин |
| Сердечно-сосудистая система | Снижение АД, нарушение проводимости | Доксорубицин, паклитаксел, тенипозид, этопозид |
| | Сердечная недостаточность (поздняя токсичность) | Антрациклиновые антибиотики (в большей степени доксорубицин), митомицин |
| | Синдром Рейно | Блеомицин |
| Легкие | Фиброз легких (поздняя токсичность) | Бусульфан, производные нитрозомочевины, метотрексат, циклофосфамид, блеомицин |
| Почки | Нарушение функции почек | Метотрексат, ломустин, кармустин, цисплатин, митомицин, гемцитабин |
| Мочевой пузырь | Геморрагический цистит (для снижения уротоксичности применяют месну ; см. стр. 889) | Циклофосфамид, ифосфамид |
| Матка | Маточные кровотечения | Эстрогены |
| Другие | Экстравазация с повреждением тканей | Дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, митомицин, алкалоиды барвинка, дакарбазин |
| | Задержка жидкости с развитием отеков (за счет повышения проницаемости капилляров) | Доцетаксел |

Сульфаниламиды повышают риск угнетения костномозгового кроветворения, вызываемого **метотрексатом**.

Барбитураты могут снизить терапевтический эффект **доксорубицина**.

Эритромицин повышает риск развития токсичности при применении **винбластина**.

Нифедипин может повысить концентрацию в крови **винкристина** (с риском усиления токсичности).

Циклоспорин может повысить концентрацию **этопозида** (с риском усиления токсичности).

Блеомицин, карбоплатин, цисплатин, кармустин, метотрексат и винбластин могут снизить концентрацию *фенитоина* в крови (за счет снижения всасывания и усиления метаболизма).

Блеомицин, кармустин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин и винкристин могут снизить концентрацию в крови и терапевтическое действие *дигоксина*.

Даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид, цитарабин, винкристин и митоксантрон могут уменьшить антимикробный эффект *фторхинолонов* (описано для *ципрофлоксацина*).

Циклофосфамид повышает действие *варфарина*. **Циклофосфамид** может удлинить время нейромышечной блокады, вызванной *сукцинилхолином*.

Применение *хлорамфеникола (левомецетина)* может способствовать снижению или отсрочке действия **циклофосфамида**.

Гидроксикарбамид усиливает действие **цитарабина**, ослабляет — **фторурацила** и **метотрексата**.

При одновременном применении **тиогуанина** и **бусульфана** возможно развитие регенеративной гиперплазии печени, портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода.

Одновременное применение **цисплатина** и **топотекана** может вызвать тяжелое угнетение функции костного мозга.

Мелфалан повышает риск развития тяжелой нефротоксичности при применении *циклоспорина*.

Дозировка и применение

Цитотоксические средства назначают в виде моно- или комбинированной терапии. Эффективность комбинации цитотоксических средств чаще всего определена эмпирически. Препараты для комбинированной терапии должны иметь различный механизм действия и разный профиль побочных действий. Применяемые комбинации противоопухолевых средств см. таблицу 98–6.

Первоначально назначают цитотоксические средства в большой дозе до проявления токсичности, затем делают перерыв (обычно несколько недель), во время которого организм человека восстанавливает нормальное функционирование органов и систем, в первую очередь кроветворение и имму-

нитет. Полного уничтожения злокачественных клеток можно достигнуть повторными курсами комбинированной химиотерапии.

Возможно проведение так называемой «**высокодозовой**» химиотерапии, при которой для снижения токсичности потенциально летальных высоких доз цитотоксических препаратов (обычно антиметаболитов или алкилирующих средств) применяют их антагонисты или выполняют пересадку костного мозга. Так, например, назначают **метотрексат** в очень высокой (смертельной) дозе, затем через 24 ч применяют **лейковорин** — антагонист метотрексата (см. стр. 889) для защиты здоровых клеток организма, что позволяет достичь большей селективности воздействия на раковые клетки (комбинация **HDMTX**, см. стр. 828). Другим вариантом высокодозовой противоопухолевой химиотерапии является применение **мелфалана** с последующей пересадкой костного мозга.

Таблица 98–6. Применяемые комбинации противоопухолевых средств

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|---|
| ABV | Саркома Капоши (цикл 28 дней) | Доксорубин 40 мг/м ² внутривенно в 1-й день Блеомицин по 15 МЕ/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день Винбластин 6 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| ABVD | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Доксорубин по 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день Блеомицин по 10 МЕ/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день Винбластин 6 мг/м ² внутривенно в 1-й день + Дакарбазин по 350–375 мг/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день или 150 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| AC | Рак молочной железы (21 сутки) Остеосаркома (28 суток) | Доксорубин 45–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 400–600 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 75–90 мг/м ² в виде непрерывной инфузии в течение 96 ч Цисплатин 90–120 мг/м ² внутривенно или внутриаартериально на 6-й день |
| ACe | Рак молочной железы (21–28 суток) | Циклофосфамид 200 мг/м ² /сутки внутрь в 1–3 или 3–6 сутки Доксорубин 40 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| A-DIC | Саркома мягких тканей (21 сутки) | Доксорубин 45–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Дакарбазин 200–250 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| AP | Рак яичников, рак эндометрия (21 сутки) | Доксорубин 50–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 50–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| BACOP | Лимфомы (28 суток) | Блеомицин по 5 мг/м ² /сутки в 15-й и 22-й день Доксорубин по 25 мг/м ² /сутки в 1-й и 8-й день Циклофосфамид по 650 мг/м ² /сутки в 1-й и 8-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² /сутки (максимально 2 мг) в 1-й и 8-й день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь с 15-го по 28-й день |
| BCVPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Кармустин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винбластин 5 мг/м ² внутривенно в 1-й день Прокарбазин внутрь 50 мг/м ² в 1-й день, затем по 100 мг/м ² /сутки на 2–10 сутки Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–10 сутки |



| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|---------------------------------|--|---|
| BEACOPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (21 сутки) | Блеомицин 10 мг/м ² /сутки на 8-й день Этопозид 100 мг/м ² /сутки на 1-3 суток Доксорубин 25 мг/м ² в 1-й день Циклофосфамид 650 мг/м ² в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) на 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки на 1-7 суток Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь на 1-14 суток |
| BEACOPP (повышенные дозы) | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (21 сутки) | Блеомицин 10 мг/м ² на 8-й день Этопозид 200 мг/м ² /сутки на 1-3 суток Доксорубин 35 мг/м ² в 1-й день Циклофосфамид 1,2 г/м ² в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) на 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки на 1-7 суток Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь на 1-14 суток Филграстим ¹ с 8-го дня до нормализации показателей крови |
| BEAM | Неходжкинские лимфомы | Кармустин 300 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 400 мг/м ² /сутки на 2-5 день Цитарабин 400 мг/м ² /сутки внутривенно на 2-5 день Мелфалан 140 мг/м ² внутривенно на 6-й день |
| BER | Рак яичек (21 сутки) | Блеомицин по 30 МЕ внутривенно на 2-й, 9 и 16 день Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно на 1-5 суток Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно на 1-5 суток |
| BIP | Рак шейки матки (21 сутки) | Блеомицин 30 МЕ в 1-й день Ифосфамид 5 г/м ² на 2-й день Цисплатин 50 мг/м ² внутривенно на 2-й день Месна 8 г/м ² в виде продолжительной инфузии в течение 36 ч, начиная со 2-х суток (вместе с ифосфамидом) |
| BOMP | Рак шейки матки (6 недель) | Блеомицин по 10 МЕ внутривенно 1 раз в неделю Винкристин по 1 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 22-й и 29-й день Цисплатин по 50 мг/м ² внутривенно в 1-й и 22-й день Митомицин 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CAE (ACE) | Рак легких (немелкоклеточный; мелкоклеточный) (21 сутки) | Циклофосфамид 1 г/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 45 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 50 мг/м ² /сутки внутривенно в 1-5 сутки |
| CAF | Рак молочной железы (21 сутки) | Циклофосфамид 400-600 мг/м ² внутривенно в 1-й день или по 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1-14 сутки Доксорубин 40-60 мг/м ² внутривенно в 1-й день или по 30 мг/м ² в 1-й и 8-й день Фторурацил 400-600 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 1,2 г внутривенно в 1-й день |
| CAL-G | Острый лейкоз, лимфобластный вариант | Даунорубин 45 мг/м ² /сутки внутривенно в 1-3 сутки Винкристин по 2 мг внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1-21 сутки + Аспарагиназа по 6000 МЕ/м ² внутривенно на 5-й, 8-й, 11-й, 15-й, 18-й и 22-й день или Пэгаспарагиназа по 2500 МЕ/м ² внутримышечно или внутривенно 1 раз в 2 недели |
| CAMP | Рак легких (немелкоклеточный) (28 суток) | Циклофосфамид по 300 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Доксорубин по 20 мг/м ² в 1-й и 8-й день Метотрексат по 15 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1-10 сутки |
| CAP | Рак легких (немелкоклеточный) (28 суток) | Циклофосфамид 400 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 40 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день |



| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|---|
| CAV (VAC) | Рак легких (мелкоклеточный) (21 сутки) | Циклофосфамид 750–1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 40–50 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день |
| CAVE | Рак легких (мелкоклеточный) (21–28 суток) | См. CAV + Этопозид по 60–100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| CC | Рак яичников (28 суток) | Карбоплатин 300–350 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CDDP/VP | Опухоли мозга (в педиатрии) | Цисплатин 90 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид по 150 мг/м ² внутривенно на 2-й и 3-й день |
| CEEP | Неходжкинские лимфомы (15 суток) | Циклофосфамид 1200 мг/м ² внутривенно в 1-й день Эпирубицин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Виндезин 3 мг/м ² внутривенно в 1-й день Преднизолон 80 мг/м ² /сутки внутрь или внутривенно в 1–5 сутки |
| CEV | Рак легких (мелкоклеточный) (21–28 суток) | Циклофосфамид 1 г/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день, затем по 100 мг/м ² /сутки внутрь на 2–5 сутки Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день |
| CF | Аденокарцинома, рак головы и шеи (21–28 суток) | Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 1 г/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–4 (или 1–5) суток |
| CF | Рак головы и шеи (21–28 суток) | Карбоплатин 400 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 1 г/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–4 (или 1–5) суток |
| CFM (CNF/FNC) | Рак молочной железы (21 сутки) | Циклофосфамид 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день Митоксантрон 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CHAP | Рак яичников (28 суток) | Циклофосфамид 150 мг/м ² /сутки внутрь на 2–8 сутки или 300–500 мг/м ² внутрь в 1-й день Алтретамин 150 мг/м ² /сутки внутрь на 2–8 суток Доксорубин 30 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 50–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| ChIVPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Хлорамбуцил 6 мг/м ² /сутки (максимально 10 мг/сутки) внутрь на 1–14 сутки Винбластин по 6 мг/м ² (максимально по 10 мг) внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки (максимально 150 мг/сутки) внутрь в 1–14 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки (в педиатрии — 25 мг/м ²) внутрь в 1–14 сутки |
| ChIVPP/EVA | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (21–28 суток) | Хлорамбуцил по 6 мг/м ² /сутки (максимально 10 мг/сутки) внутрь в 1–7 сутки Винбластин 6 мг/м ² (максимально 10 мг) внутривенно в 1-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки (максимально 150 мг/сутки) внутрь в 1–7 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки (в педиатрии — 25 мг/м ²) внутрь в 1–7 сутки Этопозид 200 мг/м ² внутривенно на 8-й день Винкристин 2 мг внутривенно на 8-й день Доксорубин 50 мг/м ² внутривенно на 8-й день |
| CHOP | Хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы (14–21 сутки) | Циклофосфамид 750 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Преднизолон 100 мг/сутки внутрь в 1–5 сутки |



| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|---------------------------------------|---|---|
| CHOP-BLEO | Неходжкинские лимфомы (14–21 сутки) | См. CHOP + Блеомицин по 15 МЕ/сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| CISCA | Рак мочевого пузыря (21–28 суток) | Циклофосфамид 650 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 70–100 мг/м ² внутривенно на 2-й день |
| CISCA _{II} /VB _{IV} | Герминогенные опухоли | Циклофосфамид по 1 г/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Доксорубин по 80–90 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Цисплатин 100–120 мг/м ² внутривенно на 3-й день <i>чередуют</i> Винбластин 3 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток Блеомицин 30 МЕ/сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток |
| CMF | Рак молочной железы (21–28 суток) | Циклофосфамид 400–600 мг/м ² внутривенно в 1-й день <i>или</i> по 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Метотрексат 40–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 400–600 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CMFP | Рак молочной железы (28 суток) | Циклофосфамид 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Метотрексат по 30–60 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Фторурацил по 400–700 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки |
| CMFVP | Рак молочной железы (21–28 суток) | См. CMF + Винкристин по 1 мг внутривенно в 1-й и 8-й день Преднизолон 20–40 мг/сутки внутрь в 1–7 или 1–14 сутки |
| CMV | Рак мочевого пузыря (21 сутки) | Метотрексат по 30 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно на 2-й день (не ранее 12 ч после введения метотрексата) Винбластин по 4 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| COB | Рак головы и шеи (21 сутки) | Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин по 1 мг внутривенно на 2-й и 5-й день Блеомицин 30 МЕ/сутки в виде продолжительной инфузии в течение 2–5 суток |
| CODE | Рак легких (мелкоклеточный) | Цисплатин по 25 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю в течение 9 недель Винкристин по 1 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-ю, 2-ю, 4-ю, 6-ю и 8-ю неделю Доксорубин по 25 мг/м ² внутривенно в 1, 3, 5, 7 и 9 неделю Этопозид по 80 мг/м ² внутривенно в 1, 3, 5, 7 и 9 неделю |
| COMLA | Неходжкинские лимфомы (13 недель) | Циклофосфамид 1,5 г/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Метотрексат по 120 мг/м ² внутривенно на 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й и 71-й день Лейковорин по 25 мг/м ² внутрь через каждые 6 ч (4 приема) спустя 24 ч после введения метотрексата Цитарабин по 300 мг/м ² внутривенно на 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й и 71-й день |
| COMP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (в педиатрии) | Циклофосфамид по 500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 8-й день Метотрексат по 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–15 сутки |
| COP | Неходжкинские лимфомы (21 сутки) | Циклофосфамид 400–1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5 сутки |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|-----------------|--|---|
| | Хронический лимфолейкоз (21 сутки) | Циклофосфамид по 400–1000 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 8 день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–8 сутки, затем снижают дозу с 9-го дня на 10 мг/сутки |
| COPE | Рак легких (мелкоклеточный) (21 сутки) | Циклофосфамид 750 г/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно на 3-й день Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| COPP («С» MOPP) | Лимфомы (Ходжкинская, неходжкинская) (28 суток) | Циклофосфамид по 500–650 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки |
| CP | Хронический лимфолейкоз | Хлорамбуцил 0,4 мг/кг внутрь в 1-й день Преднизолон 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–7 сутки |
| | Рак яичников (21 сутки) | Циклофосфамид 600–1000 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 50–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CT | Рак яичников (21 сутки) | Цисплатин 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день Паклитаксел 135 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CVD | Злокачественная меланома (21 сутки) | Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Винбластин 1,6 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Дакарбазин 800 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| CVI (VIC) | Рак легких (мелкоклеточный) (28 суток) | Карбоплатин 300 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид по 60–100 мг/м ² внутривенно в 1-й, 3-й и 5-й день Ифосфамид по 1,5 г/м ² внутривенно в 1-й, 3-й и 5-й день Месна 400 мг внутривенно болюс, затем по 1600 мг/24 ч в 1-й, 3-й и 5-й день |
| CVP | Неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз (21 сутки) | Циклофосфамид 400 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5 сутки Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Преднизолон 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5 сутки |
| CVPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Ломустин 75 мг/м ² внутрь в 1-й день Винбластин по 4 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Преднизолон 30 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки (только в 1-й и 4-й циклы) |
| CYVADIC | Саркома костей и мягких тканей (21 сутки) | Циклофосфамид 400–600 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 5-й день Доксорубицин 40–50 мг/м ² внутривенно в 1-й день Дакарбазин 200–250 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| DA | Острый миелобластный лейкоз (индукция у детей) | Даунорубицин 45–60 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–3 суток Цитарабин по 100 мг/м ² внутривенно через каждые 12 ч в течение 5–7 суток |
| DAL | Острый миелобластный лейкоз (индукция у детей) | Цитарабин по 3 г/м ² внутривенно через каждые 12 ч в течение 1–3 суток Даунорубицин по 45 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Аспарагиназа 6000 МЕ/м ² внутривенно в 3-й день (обычно чередуют с DAT) |
| DAT | Острый миелобластный лейкоз (индукция у детей) | Даунорубицин 45 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–3 суток Цитарабин 100 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–7 суток Тиогуанин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–7 сутки |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|--|--|
| DAV | Острый миелобластный лейкоз (индукция у детей) | <i>Продолжительная инфузия:</i> Даунорубин 30 мг/м ² /сутки — в течение 1–3 суток Цитарабин 250 мг/м ² /сутки — в течение 1–5 суток Этопозид 200 мг/м ² /сутки — с 5-го по 7-й день |
| DCT (DAT, TAD) | Острый миелобластный лейкоз (индукция у взрослых) | Даунорубин 60 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Цитарабин 200 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток Тиогуанин по 100 мг/м ² внутрь через каждые 12 ч на 1–5 сутки |
| DG | Рак поджелудочной железы (28 дней) | Гемцитабин 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Доцетаксел 35 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день |
| DHAP | Неходжкинские лимфомы (21–28 суток) | Цисплатин 100 мг/м ² (в течение 24 ч) в 1-й день Цитарабин по 2 г/м ² внутривенно во 2-й день дважды через 12 ч (2 дозы) Дексаметазон 40 мг/сутки внутрь или внутривенно в 1–4 сутки |
| DI | Саркома мягких тканей (21 сутки) | <i>Продолжительная инфузия:</i> Доксорубин 50 мг/м ² в 1-й день Ифосфамид 5 г/м ² в 1-й день Месна 600 мг внутривенно болюс, затем по 2,5 г/м ² /сутки |
| DMC | Хорионкарцинома (21 сутки) | Дактиномицин 370 мкг/м ² /сутки в 1–5 сутки Метотрексат 11 мг/м ² /сутки в 1–5 сутки Циклофосфамид 110 мг/м ² /сутки в 1–5 сутки |
| DTIC-ACTD | Меланома (28 суток) | Дакарбазин 750 мг/м ² внутривенно в 1-й день Дактиномицин 1 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| DVP | Острый лимфобластный лейкоз (индукция у взрослых) | Даунорубин 45 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки и на 14-й день Винкристин по 2 мг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 недель Преднизолон по 45 мг/м ² /сутки внутрь в течение 28–35 суток |
| | Острый лимфобластный лейкоз (индукция у детей) | Даунорубин по 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й день Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–29 сутки |
| EAP | Рак желудка и тонкого кишечника (21–28 суток) | Доксорубин 20 мг/м ² внутривенно в 1-й и 7-й день Цисплатин 40 мг/м ² внутривенно на 2-й и 8-й день Этопозид 120 мг/м ² /сутки внутривенно с 4-го по 6-й день |
| EC | Рак легкого (мелкоклеточный) (28 суток) | Этопозид 60–100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Карбоплатин 400 мг/м ² внутривенно в 1-й день или по 100–125 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| EFP (ECF) | Рак желудка и тонкого кишечника (24–28 суток) | Этопозид по 90 мг/м ² внутривенно в 1-й, 3-й и 5-й день Фторурацил 900 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки |
| ELF | Рак желудка (21–28 суток) | Этопозид 120 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Лейковорин 150–300 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Фторурацил 500 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| EMA 86 | Острый миелобластный лейкоз (индукция у взрослых) | Митоксантрон 12 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Этопозид 200 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии с 8-го по 10-й день Цитарабин 500 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–3 суток и с 8-го по 10-й день |
| EMA/CO | Хорионкарцинома (14 суток) | Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–2 сутки Метотрексат 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Дактиномицин 0,5 мг/сутки внутривенно в 1–2 сутки Лейковорин по 15 мг 2 раза в день внутрь или внутримышечно (всего 4 дозы) Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно на 8-й день Винкристин 1,4 мг/м ² внутривенно на 8-й день |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|---|
| ENVB | Рак молочной железы (21 сутки) | Эпирубицин 90 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винорелбин по 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| EP | Аденокарцинома (21 сутки) | Этопозид 75–100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Цисплатин 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| | Рак легких (мелкоклеточный) (21 сутки) | Этопозид 115 мг/м ² /сутки внутривенно на 3–5 сутки Цисплатин 60–80 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| ESHAP | Неходжкинские лимфомы (21–28 суток) | Метилпреднизолон 500 мг/сутки внутривенно в 1–4 сутки Этопозид 40–60 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–4 сутки Цитарабин 2 г/м ² внутривенно на 5-й день Цисплатин 25 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–4 суток |
| EVA | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Винбластин 6 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубицин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| FAC | Рак молочной железы (21 сутки) | Фторурацил по 500 мг/м ² внутривенно болюсно в 1-й + или 4-й, или 5-й, или 8-й день Доксорубицин 50 мг/м ² в виде продолжительной инфузии в течение 48–96 ч (начинают в 1-й день) Циклофосфамид 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| FAM | Аденокарцинома, рак желудка (8 недель) | Фторурацил по 600 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 29-й и 36-й дни Доксорубицин по 30 мг/м ² внутривенно в 1-й и 29-й день Митоминин 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| FAMe | Рак желудка (10 недель) | Фторурацил по 350 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 и 36–40 сутки Доксорубицин по 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 36-й день Семустин 150 мг/м ² внутрь в 1-й день |
| FAMTX | Рак желудка (28 суток) | Фторурацил 1,5 г/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубицин 30 мг/м ² внутривенно на 15-й день Метотрексат 1,5 г/м ² внутривенно в 1-й день Лейковорин по 20–25 мг внутрь через каждые 6 ч (всего 8 доз), начиная спустя 24 ч после введения метотрексата |
| FAP | Рак желудка (5 недель) | Фторурацил 300 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Доксорубицин 40 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| F-CL (FU/LV) | Колоректальный рак (4–8 недель) | Фторурацил по 600 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 недель Лейковорин по 500 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 недель <i>или</i> Фторурацил 375–600 мг/м ² /сутки внутривенно или в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток Лейковорин 20 мг/м ² /сутки внутривенно или в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток <i>или</i> |
| | (2 недели) | Фторурацил 400 мг/м ² внутривенно болюс, затем 8 г/м ² в течение 46 ч Лейковорин 200 мг/м ² /сутки в 1–2 сутки |
| | Рак поджелудочной железы (28 суток) | Лейковорин 20 мг/м ² в 1-й день Фторурацил 425 мг/м ² /сутки внутривенно болюс в течение 1–5 суток |
| FED | Рак легких (немелкоклеточный) (21 сутки) | Фторурацил 960 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 2–4 суток Этопозид 80 мг/м ² /сутки внутривенно на 2–4 день Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| FL | Рак предстательной железы (28 суток) | Флутамид по 250 мг внутрь через каждые 8 ч Лейпрорелин ацетат по 1 мг подкожно 1 раз в день <i>или</i> депо по 7,5 мг внутримышечно через каждые 28 суток |
| FLe | Колоректальный рак | Фторурацил 450 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки и на 28-й день, затем еженедельно Левамизол ² по 50 мг внутрь через каждые 8 ч в течение 1–3 суток 1 раз в 2 недели в течение 1 года |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|--|---|
| FOLFIRNOX | Рак поджелудочной железы | Оксалиплатин 85 мг/м ² внутривенно в 1-й день Иринотекан 180 мг/м ² внутривенно в 1-й день Лейковорин 400 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² внутривенно струйно в 1-й день, затем 2,6 г/м ² капельно в течение 96 ч |
| FZ | Рак предстательной железы | Флутамид по 250 мг внутрь через каждые 8 ч Гозерелин ацетат 3,6 мг имплантат через каждые 28 суток |
| GC | Рак поджелудочной железы (28 дней) | Гемцитабин 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Капецитабин 1600 мг/м ² /сут внутрь в 1–14-й дни |
| GEMOX | Рак поджелудочной железы (28 дней) | Гемцитабин 1500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Оксалиплатин 85 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| GF | Рак поджелудочной железы, холангиоцеллюлярный рак печени (28 дней) | Гемцитабин 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Фторурацил 400 мг/м ² внутривенно, затем 600 мг/м ² 22- часовая инфузия в 1-й и 2-й день |
| GP | Рак поджелудочной железы (14 дней) | Гемцитабин 1000 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Цисплатин 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| HDMTX | Остеосаркома (2–4 недели) | Метотрексат 8–12 г/м ² (максимально 20 г) внутривенно в 1-й день Лейковорин по 15 мг/м ² внутрь или внутривенно через каждые 6 ч (всего 10 доз), начиная через 30 ч от начала 4-часовой инфузии метотрексата |
| ICE | Саркома мягких тканей | Ифосфамид 2 г/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Карбоплатин 300–600 мг/м ² внутривенно на 3-й день Этопозид 100 мг/м ² внутривенно в 1–5 сутки |
| IE | Саркома мягких тканей (21 сутки) | Ифосфамид 1,8 г/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Этопозид 100 мг/м ² внутривенно в 1–5 сутки Месна 20 % дозы ифосфамида сначала до его введения, затем через 4 и 8 ч после введения ифосфамида |
| IfoVP | Саркомы (остео-, в педиатрии) | Ифосфамид 2 г/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Месна 2 г/м ² /сутки в 1–3 сутки |
| M-2 | Миеломная болезнь (5 недель) | Винкристин 0,03 мг/кг (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Кармустин 0,5–1 мг/кг внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 10 мг/кг внутривенно в 1-й день Мелфалан 0,25 мг/кг/сутки внутрь в 1–4 сутки Преднизолон 1 мг/кг/сутки внутрь в 1–7 сутки, затем дозу постепенно снижают в течение 14 суток |
| MACOP-B | Неходжкинские лимфомы | Метотрексат по 400 мг/м ² внутривенно на 2-ю, 6-ю и 10-ю недели Лейковорин по 15 мг внутрь через каждые 6 ч (всего 6 доз), начиная спустя 24 ч после введения метотрексата Доксорубин по 50 мг/м ² внутривенно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й неделе Циклофосфамид по 350 мг/м ² внутривенно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й неделе Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 12-й неделе Блеомицин по 10 МЕ/м ² внутривенно на 4-й, 8-й и 12-й неделе Преднизолон 75 мг/сутки внутрь в течение 12 недель, постепенно снижая дозу в течение 2 недель |
| MAID | Саркома мягких тканей (21–28 суток) | <i>Продолжительная инфузия:</i> Месна 1,5–2,5 г/м ² /сутки — в течение 1–4 суток Доксорубин 15–20 мг/м ² /сутки — в течение 1–3 суток Ифосфамид 1,5–2,5 г/м ² /сутки — в течение 1–3 суток Дакарбазин 250–300 мг/м ² /сутки — в течение 1–3 суток |
| m-BACOD | Неходжкинские лимфомы (21 сутки) | Метотрексат по 200 мг/м ² внутривенно на 8-й и 15-й день Лейковорин по 10 мг/м ² внутрь через каждые 6 ч (всего 8 доз), начиная спустя 24 ч после введения метотрексата Блеомицин 4 МЕ/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 45 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Дексаметазон 6 мг/м ² /сутки внутрь в 1–15 сутки |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|---|
| M-BACOD | Неходжкинские лимфомы (21 сутки) | См. выше, но метотрексат вводят в дозе 3 г/м ² на 14-й день |
| MBC | Рак головы и шеи (21 сутки) | Метотрексат по 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день Блеомицин по 10 МЕ/м ² внутримышечно или внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Цисплатин 50 мг/м ² внутривенно на 4-й день |
| MC | Острый миелобластный лейкоз (индукция у взрослых) (28 суток) Неходжкинские лимфомы | Митоксантрон 12 мг/м ² /сутки внутривенно на 1–3 сут Цитарабин 100–200 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–7 суток Метотрексат 3 г/м ² внутривенно в 1-й день Цитарабин 100 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток |
| MF | Рак молочной железы (28 суток) | Метотрексат по 100 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Фторурацил по 600 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день (через 1 ч после введения метотрексата) Лейковорин по 10 мг/м ² внутрь или внутривенно через каждые 6 ч (всего 6 доз), начиная спустя 24 ч после введения метотрексата |
| MGF | Рак поджелудочной железы | Митомидин 7 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цисплатин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 300 мг/м ² /сут длительная инфузия в течение 2–3 недели |
| MICE (ICE) | Саркома, рак легких (28 суток) | Месна 20 % дозы ифосфамида до его введения, затем через 4 и 8 ч после введения ифосфамида Ифосфамид 2 г/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Карбоплатин 300–600 мг/м ² внутривенно в 1-й или 3-й день Этопозид 60–100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| MINE-ESHAP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (21 сутки) | Ифосфамид 1,33 г/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Месна 1,33 г/м ² внутривенно в 1–3 сутки (одновременно с ифосфамидом), затем по 500 мг внутрь через 4 ч после введения ифосфамида Митоксантрон 8 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 65 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Повторяют 6 циклов, затем переходят на режим ESHAP (3–6 циклов) |
| Mini-BEAM | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (4–7 недель) | Кармустин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 75 мг/м ² /сутки внутривенно на 2–5 сутки Цитарабин по 100 мг/м ² через каждые 12 ч на 2–5 сутки Мелфалан 30 мг/м ² внутривенно на 6-й день |
| MIV | Неходжкинские лимфомы (21 сутки) | Митоксантрон 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день Ифосфамид 1,5 г/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки (+ месна) Этопозид 150 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| MOP | Опухоли мозга (в педиатрии) | Режим MOPP без преднизолона |
| MOPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Мехлорэтамин ³ по 6 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки |
| MOPP/ABV | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток) | Мехлорэтамин ³ 6 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–7 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Блеомицин 10 МЕ/м ² внутривенно на 8-й день Винбластин 6 мг/м ² внутривенно на 8-й день Доксорубицин 35 мг/м ² внутривенно на 8-й день |
| MOPP/ABVD | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | Ежемесячное чередование режимов MOPP и ABVD |



| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|--|
| MP | Миеломная болезнь (28 суток) | Мелфалан 8–10 мг/м ² /сутки внутрь в 1–4 сутки Преднизолон 40–60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–7 сутки |
| MTXCP-PDAdr | Остеосаркома (в педиатрии) | Метотрексат по 12 г/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Лейковорин по 15 мг/м ² внутрь или внутривенно через каждые 6 ч (всего 10 доз), начиная через 30 ч после начала 4-часовой инфузии метотрексата Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин по 37,5 мг/м ² внутривенно на 2-й и 3-й день (Высокодозовый режим метотрексата чередуют с применением цисплатина и доксорубина через каждые 2 недели) |
| MV | Рак молочной железы (6–8 недель) | Митомицин 20 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винбластин по 0,15 мг/кг внутривенно в 1-й и 21-й день |
| M-VAC | Рак мочевого пузыря (28 суток) | Метотрексат по 30 мг/м ² внутривенно в 1-й, 15-й и 22-й день Винбластин по 3 мг/м ² внутривенно на 2-й, 15-й и 22-й день Доксорубин 30 мг/м ² внутривенно на 2-й день Цисплатин 70 мг/м ² внутривенно на 2-й день |
| MVP | Рак легкого (немелкоклеточный) | Митомицин по 8 мг/м ² внутривенно в 1-й, 29-й и 71-й день Винбластин по 4,5 мг/м ² внутривенно на 15-й, 22-й и 29-й день, затем через каждые 2 недели Цисплатин по 120 мг/м ² внутривенно в 1-й и 29-й день, затем через каждые 6 недель |
| MVPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (4–6 недель) | Мехлорэтамин ³ по 6 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Винбластин по 6 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки |
| NFL | Рак молочной железы (21 сутки) | Митоксантрон 12 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 350 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки (после лейковорина) Лейковорин 300 мг/сутки внутривенно в 1–3 сутки или Митоксантрон 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день Фторурацил 1 г/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–3 суток Лейковорин 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| NOVP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (21 сутки) | Митоксантрон 10 мг/м ² внутривенно в 1-й день Винкристин 2 мг внутривенно на 8-й день Винбластин 6 мг/м ² внутривенно в 1-й день Преднизолон 100 мг/сутки внутрь в 1–5 сутки |
| OPA | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (в педиатрии) | Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–15 сутки Доксорубин по 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 15-й день |
| OPEC | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (28 суток), нейробластома | Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й и 8-й день Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Этопозид 200 мг/м ² /сутки внутрь в 1–5 сутки Хлорамбуцил 6 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки |
| OPPA | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) (в педиатрии) (28 суток) | См. OPA + Прокарбазин 100 мг/м ² /сутки внутрь в 1–15 сутки |
| PAC | Рак яичников, рак эндометрия (21–28 суток) | Цисплатин 50–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубин 45–50 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| PC | Рак легкого (немелкоклеточный) (21 сутки) | Паклитаксел 135 мг/м ² в виде продолжительной инфузии в 1-й день Карбоплатин (дозу рассчитывают по уравнению Калверта для AUC 7,5) в 1-й день ⁴ |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|-----------------|---|---|
| PCV | Опухоль мозга (6–8 недель) | Ломустин 110 мг/м ² внутрь в 1-й день Прокарбазин 60 мг/м ² /сутки внутрь на 8–21 сутки Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно на 8-й и 29-й день |
| PE | Рак яичек (21 сутки) | Цисплатин 20 мг/м ² /сутки в 1–5 сутки Этопозид 100 мг/м ² /сутки в 1–5 сутки |
| PEF-G | Рак поджелудочной железы | Цисплатин внутривенно в 1-й день Эпирубицин внутривенно в 1-й день Фторурацил 200 мг/м ² /сутки внутривенно на 1–14 сутки Гемцитабин по 650 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| PFL | Опухоли головы и шеи, рак желудка (28 суток) | <i>Продолжительная инфузия:</i> Цисплатин 25 мг/м ² /сутки — в течение 1–5 сутки Фторурацил 800 мг/м ² /сутки — со 2-го по 5-й (или 6) день Лейковорин 500 мг/м ² /сутки — в течение 1–5 (или 6) суток |
| POC | Опухоли мозга (в педиатрии) (6 недель) | Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Метил-CCNU ⁵ 100 мг/м ² внутрь на 2-й день Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день |
| ProMACE/cytaBOM | Неходжкинские лимфомы (21 сутки) | Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Доксорубицин 25 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 650 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 120 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цитарабин 300 мг/м ² внутривенно на 8-й день Блеомицин 5 МЕ/м ² внутривенно на 8-й день Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно на 8-й день Метотрексат 120 мг/м ² внутривенно на 8-й день Лейковорин по 25 мг/м ² внутрь через каждые 6 ч всего 6 доз (через 24 ч после метотрексата) |
| ProMACE | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–14 сутки Метотрексат 1,5 г/м ² внутривенно на 14-й день Лейковорин по 50 мг/м ² внутрь через каждые 6 ч всего 6 доз (через 24 ч после метотрексата) Доксорубицин по 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Циклофосфамид по 650 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Этопозид по 120 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день |
| ProMACE/MOPP | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | По окончании цикла ProMACE переходят на цикл MOPP |
| PVB | Рак яичек, аденокарцинома (21–28 суток) | Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Винбластин 0,15–0,4 мг/кг внутривенно в 1-й день (± 2) Блеомицин по 30 МЕ внутривенно в 1-й или 2-й день каждой недели |
| PVDA | Острый лимфобластный лейкоз (индукция в педиатрии) | К режиму VDA добавляют: Преднизолон 40 мг/м ² /сутки внутрь в 1–29 сутки |
| PVP-16 | Рак легких (немелкоклеточный) (21–28 суток) | Цисплатин 80–120 мг/м ² внутривенно в 1-й день Этопозид 100 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| Stanford V | Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | Мехлорэтамин ³ по 6 мг/м ² внутривенно на 1-й, 5-й и 9-й неделе Доксорубицин по 25 мг/м ² внутривенно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й неделе Винбластин по 6 мг/м ² внутривенно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й неделе Винкристин по 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 12-й неделе Блеомицин по 5 МЕ/м ² внутривенно на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 12-й неделе Этопозид по 60 мг/м ² внутривенно в 1-й или 2-й день 3-й, 7-й и 11-й недели Преднизолон по 40 мг/м ² внутрь через день с постепенным снижением дозы в последние 15 суток |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|--|
| TPF | Рак желудка, опухоли головы и шеи, рак яичников | Паклитаксел 120–140 мг/м ² в 1-й день Цисплатин 70–75 мг/м ² во 2-й день Фторурацил 300–400 мг/м ² /сутки в 1–5 сутки Лейковорин (только при раке желудка) 25–50 мг/сутки внутримышечно в 1–5 сутки |
| VAC пульс | Саркомы | Винкристин по 2 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю в течение 12 недель Дактиномицин 0,015 мг/кг/сутки внутривенно в 1–5 сутки 1-й и 13-й недели Циклофосфамид 10 мг/кг/сутки внутрь или внутривенно в течение 7 суток, повторяют через 6 недель |
| VAC стандарт | Саркома мягких тканей | Винкристин по 2 мг/м ² (максимально 2 мг/неделя) внутривенно 1 раз в неделю в течение 12 недель Дактиномицин 0,015 мг/кг/сутки (максимально 0,5 мг/сутки) внутривенно в 1–5 сутки через каждые 3 месяца Циклофосфамид 2,5 мг/кг/сутки внутрь в течение 2 лет |
| VACAdr-IfoVP | Саркома костей и мягких тканей (в педиатрии) | Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг/неделя) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Дактиномицин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно 1 раз в 2 недели Доксорубицин 60 мг/м ² в виде продолжительной инфузии в 1-й день Циклофосфамид 1–1,5 г/м ² внутривенно в 1-й день Ифосфамид 1,6–2 г/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Этопозид 150 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки (Чередуют винкристин + дактиномицин с либо доксорубицин + циклофосфамид, либо ифосфамид + этопозид) |
| VAdrC | Саркома костей и мягких тканей (в педиатрии) | Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й день Доксорубицин 35–60 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 500–1500 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| VAD | Опухоль Вильмса (в педиатрии) | Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю в течение 10 недель Дактиномицин по 0,45 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели чередуя с Доксорубицином по 30 мг/м ² 1 раз в 3 недели |
| | Миеломная болезнь, лейкоз (4–5 недель) | Винкристин 0,4 мг/м ² /сутки (максимально 2 мг) в виде продолжительной инфузии в течение 1–4 суток Доксорубицин 9–12 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–4 суток Дексаметазон по 20 мг/м ² /сутки внутрь в дни 1-й–4-й, 9-й–12-й и 17-й–20-й |
| VATH | Рак молочной железы (21 сутки) | Винбластин 4,5 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубицин 45 мг/м ² внутривенно в 1-й день Тиотепа 12 мг/м ² внутривенно в 1-й день Флуоксиместерон ⁶ по 30 мг внутрь 1 раз в день |
| VBAP | Миеломная болезнь (21 сутки) | Винкристин 1 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Кармустин 30 мг/м ² внутривенно в 1-й день Доксорубицин 30 мг/м ² внутривенно в 1-й день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–4 сутки |
| VC | Рак легкого (немелкоклеточный) (6 недель) | Винорелбин по 30 мг/м ² внутривенно 1 раз в неделю Цисплатин по 120 мг/м ² внутривенно в 1-й и 29-й день |
| VCAP | Миеломная болезнь (28 суток) | Винкристин 1 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 100–125 мг/м ² /сутки внутрь в 1–4 сутки Доксорубицин 25–30 мг/м ² внутривенно на 2-й день Преднизолон 60 мг/м ² /сутки внутрь в 1–4 сутки |



| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|---|
| VDA | Острый лимфобластный лейкоз (индукция в педиатрии) | Винкристин по 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й день Даунорубицин по 25 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Аспарагиназа по 10 000 МЕ/м ² на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 15-й, 17-й и 19-й день |
| VDP | Злокачественная меланома (21–28 суток) | Винбластин по 5 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Дакарбазин 150 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки Цисплатин 75 мг/м ² внутривенно на 5-й день |
| VIP | Рак яичек (21 сутки) | Винбластин по 0,11 мг/кг внутривенно в 1-й и 2-й день или Этопозид 75 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–5 сутки + Ифосфамид 1,2 г/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток Цисплатин 20 мг/м ² внутривенно на 5-й день Месна 400 мг/м ² внутривенно за 15 мин до введения ифосфамида в 1-й день, затем 1,2 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток |
| VIP-1 | Рак легкого (мелкоклеточный) (28 суток) | Ифосфамид 1,2 г/м ² /сутки внутривенно в 1–4 сутки (+ месна) Цисплатин 20 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–4 сутки Этопозид 37,5 мг/м ² /сутки внутрь в 1–21 сутки |
| VIP-2 | Рак легкого (немелкоклеточный) (28 суток) | Ифосфамид 1–1,2 г/м ² внутривенно в 1-й день (+ месна) Цисплатин по 100 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й день Этопозид 60–75 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| VM | Рак молочной железы (6–8 недель) | Митомин по 10 мг/м ² внутривенно в 1-й и 28-й день — 2 цикла, затем только в 1-й день Винбластин по 5 мг/м ² внутривенно в 1-й, 14-й, 28-й и 42-й день — 2 цикла, затем только в 1-й и 21-й день |
| V-TAD | Острый миелобластный лейкоз (индукция) | Этопозид 50 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки Тиогуанин по 75 мг/м ² внутрь через каждые 12 ч в 1–5 сутки Даунорубицин по 20 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день Цитарабин 75 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток |
| 5 + 2 | Острый миелобластный лейкоз (реиндукция) | Цитарабин 100–200 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–5 суток + или Даунорубицин по 45 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день или Митоксантрон по 12 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й день |
| 7 + 3 | Острый миелобластный лейкоз (индукция) | Цитарабин 100–200 мг/м ² /сутки в виде продолжительной инфузии в течение 1–7 суток + или Даунорубицин 30–45 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки или Идарубицин 12 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки или Митоксантрон 12 мг/м ² /сутки внутривенно в 1–3 сутки |
| 8 в 1 | Опухоли мозга (в педиатрии) | Метилпреднизолон 300 мг/м ² в 1-й день Винкристин 1,5 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно в 1-й день Метил-CCNu ⁵ 75 мг/м ² внутрь в 1-й день Прокарбазин 75 мг/м ² внутрь в 1-й день Гидроксикарбамид 1,5–3 г/м ² внутрь в 1-й день Цисплатин 60–90 мг/м ² внутривенно в 1-й день Цитарабин 300 мг/м ² внутривенно в 1-й день Циклофосфамид 300 мг/м ² внутривенно в 1-й день или Дакарбазин 150 мг/м ² внутривенно в 1-й день |
| – | Рак предстательной железы (запущенный гормононезависимый) (21 сутки) | Митоксантрон 12 мг/м ² внутривенно в 1-й день Преднизолон по 5 мг внутрь 2 раза в день |

| Название схемы | Заболевание (продолжительность цикла лечения) | Комбинация препаратов |
|----------------|---|--|
| | То же | Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день Преднизолон по 5 мг внутрь 2 раза в день |
| | То же | Эстрамустин по 280 мг 3 раза в день внутрь в 1–5 сутки Доцетаксел 60 мг/м ² внутривенно на 2-й день Дексаметазон 60 мг внутривенно на три введения перед введением доцетаксела |

¹Филграстим — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (см. стр. 364).

²Левамизол — иммуномодулятор (см. стр. 874).

³Мехлорэтамин — алкилирующее средство (NH₂, азотистый иприт), препарат **Мустарген**, Merck

⁴Уравнение Калверта определяет дозу карбоплатина в зависимости от целевой AUC (площади под кривой на графике изменения концентрации препарата с течением времени), которая, в свою очередь, напрямую отражает процент снижения тромбоцитов:

$$\text{Доза (мг)} = \text{AUC (целевая)} \times (\text{скорость клубочковой фильтрации} + 25 \text{ мл/мин})$$

⁵Метил-CCNu — Семустин.

⁶Флуоксиместерон — андроген (препарат **Галотестин**, Pharmacia & Upjohn).

Алкилирующие средства

■ Мелфалан (L-PAM, L-Сарколизин)

Алкеран (Alkeran)

Glaxo

Таблетки 2 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
ампулы 50 мг

Бифункциональное алкилирующее средство.

Показания

Миеломная болезнь (препарат 1-го ряда), меланома конечностей и саркома мягких тканей (для внутриартериального введения), запущенная нейробластома у детей, прогрессирующий рак яичников, запущенный рак молочной железы, истинная полицитемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Крайне осторожно назначают после проведения полного курса лучевой или химиотерапии.

Не рекомендуют назначать пациентам с острыми инфекционными заболеваниями.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия. Угнетение функции костного мозга отмечено в большей степени при парентеральном применении, чем при приеме внутрь.

Со стороны ЖКТ: при применении стандартных доз — стоматит, при применении высоких доз — тошнота, рвота.

Другие: фиброз легких, алопеция, аменорея и азооспермия, аллергические реакции (частота 2,4 %;

вплоть до анафилактического шока). Как и при применении других цитостатиков, при использовании мелфалана повышен риск канцерогенеза (лейкоз развивается в 2–3 раза чаще, чем при использовании циклофосфамида).

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю. При снижении числа лейкоцитов менее 3000/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³ препарат отменяют.

Дозировка и применение

При миеломной болезни ▶

Вводят внутривенно медленно (в течение 15–20 мин) в дозе по 8–30 мг/м² (обычно 16 мг/м²) через каждые 2–6 недель, при высокодозовой схеме — 100–200 мг/м² (2,5–5 мг/кг) однократно. При использовании дозы более 140 мг/м² необходима пересадка костного мозга.

Средняя доза для приема внутрь — 0,15 мг/кг/сутки на несколько приемов в течение 4 дней, перерыв между курсами — 6 недель. Повышение длительности терапии более 1 года не приводит к улучшению результатов. При нарушении функции почек дозу снижают на 50 %.

При запущенной нейробластоме у детей ▶

Вводят внутривенно 100–240 мг/м² однократно (или разделяют дозу на 3 введения в течение трех дней).

При раке яичников ▶

Вводят внутривенно по 1 мг/кг (около 40 мг/м²) через каждые 4 недели в виде монотерапии. В составе комбинированной терапии — по 0,3–0,4 мг/кг (или 12–16 мг/м²) через каждые 4–6 недель.

Внутрь назначают по 0,15 мг/кг/сутки (или 6 мг/м²) в течение 5 дней, перерыв между курсами — 6 недель.

При запущенном раке молочной железы ▶

Внутрь назначают по 0,15 мг/кг/сутки (или 6 мг/м²) в течение 5 дней, перерыв между курсами — 6 недель.

При истинной полицитемии ▶

Для достижения ремиссии назначают внутрь по 6–10 мг/сутки в течение 5–7 дней, затем по 3–4 мг/сутки до достижения эффекта. Поддерживающая доза составляет по 2–4 мг 1 раз в неделю.

При меланоме и саркоме мягких тканей ▶

Мелфалан применяют в виде гипертермической регионарной перфузии (см. соответствующую литературу).

■ Хлорамбуцил

Лейкеран (Leukeran)

Glaxo Таблетки 2 мг

Хлорбутин (Chlorbutinum)

Фармакон Таблетки 2 и 5 мг

Бифункциональное алкилирующее средство — производное ароматического азотистого иприта, оказывает цитотоксическое и иммунодепрессивное действие.

Показания

Хронический лимфолейкоз (препарат 1-го ряда), лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы (лимфосаркома, гигантская фолликулярная лимфома), макроглобулинемия Вальденстрема, рак яичников (метастатический), рак молочной железы (метастатический).

Описано применение при гломерулонефрите, дерматомиозите, ревматоидном артрите, саркоидозе, а также при увеите и менингоэнцефалите, связанных с болезнью Бехчета.

Противопоказания

Гиперчувствительность, порфирия. Осторожно назначают при склонности к судорогам.

Не назначают пациентам после полного курса лучевой или химиотерапии (в течение 4 недель).

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность использования у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: угнетение функции костного мозга (при превышении общей дозы 6,5 мг/кг возможно необратимое угнетение функции костного мозга).

Со стороны ЖКТ: расстройство ЖКТ, нарушение функции печени, желтуха, *редко* — изъязвление слизистой.

Со стороны нервной системы: тремор, спутанность сознания, агитация, атаксия, вялый паралич, судороги (у детей с нефротоксическим синдромом), галлюцинации.

Со стороны органов дыхания: интерстициальная пневмония, легочной фиброз.

Другие: кожная сыпь, лихорадка, асептический цистит, аменорея, азооспермия, *редко* — синдром

Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый лейкоз.

При появлении кожной сыпи препарат немедленно отменяют (заменяют его **циклофосфамидом**).

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю, функция почек и печени.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При хроническом лимфолейкозе — по 0,15 мг/кг 1 раз в день до снижения уровня лимфоцитов менее 10 000/мм³, затем через 4 недели назначают в дозе 0,1 мг/кг/сутки. Другая схема предусматривает прием в первый день цикла 0,4 мг/кг (в комбинации с преднизолоном).

При лимфогранулематозе назначают по 0,2 мг/кг 1 раз в день в течение 4–8 недель.

При неходжкинских лимфомах — по 0,1–0,2 мг/кг 1 раз в день в течение 4–8 недель.

При макроглобулинемии Вальденстрема — по 6–12 мг 1 раз в день до появления лейкопении, затем 2–8 мг/сутки.

При запущенном раке яичников — по 0,2 мг/кг 1 раз в день в течение 4–6 недель, затем курс лечения длительностью 2–4 недели повторяют с интервалами 2–4 недели.

При запущенном раке молочной железы — по 0,2 мг/кг 1 раз в день в течение 6 недель или в комбинации с **метотрексатом**, **фторурацилом** и **преднизолоном** по 5–7,5 мг/м²/сутки.

При ревматоидном артрите доза составляет 0,1–0,3 мг/кг/сутки, при болезни Бехчета — 0,1 мг/кг/сутки.

■ Циклофосфамид

Циклофосфамид (Cyclophosphamide)

Teva Таблетки 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 200 и 500 мг и 1 г

Циклофосфан (Cyclophosphan)

Многие производители Таблетки 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 200 мг

Цитоксан (Cytoxan)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 25 и 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 100, 200 и 500 мг и 1 и 2 г

Эндоксан (Endoxan)

Baxter Драже 50 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 200 и 500 мг и 1 г

Алкилирующее средство, близкое по строению к азотистому иприту. Превращается в активную форму непосредственно в опухолевых клетках под влиянием фосфатаз и оказывает цитотоксическое и иммунодепрессивное действие.

Показания

Рак яичников, рак молочной железы, рак легкого (немелкоклеточный, мелкоклеточный), хорионкарцинома, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, саркомы (лимфосаркома, ретикулосаркома, остеогенная саркома, саркома Юинга), миеломная болезнь, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса.

Описано применение для профилактики реакции отторжения в трансплантологии, при ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, системной красной волчанке и нефротическом синдроме.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кахексия, угнетение функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), сердечная недостаточность, тяжелые заболевания почек и печени, порфирия.

Осторожно назначают при подагре, больным, получавшим лучевую и другую химиотерапию, а также при острых инфекционных заболеваниях (в т. ч. после контакта с инфекционными больными).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, редко — токсический гепатит.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, одышка, острый миоперикардит, редко — тяжелая сердечная недостаточность (связанная с геморрагическим миокардитом и некрозом миокарда).

Со стороны выделительной системы: геморрагический цистит (в 7–12 % случаев; описаны смертельные случаи), фиброз мочевого пузыря, нефропатия. Для снижения уротоксичности применяют **месну** (см. стр. 889).

Другие: головная боль, боли в мышцах и костях, алопеция, пневмонит или фиброз легких, аменорея и азооспермия, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови во время основного курса лечения — 2 раза в неделю, при проведении поддерживающего лечения — 1 раз в неделю. При снижении числа лейкоцитов до $2500/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов до $100\,000/\text{мм}^3$ лечение прекращают.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым и детям по $100\text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в день (или $1\text{--}5\text{ мг}/\text{кг}/\text{сутки}$) в течение 2 недель, или $300\text{--}500\text{ мг}/\text{м}^2$ однократно, или по $200\text{--}400\text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 3–5 суток.

При саркоме мягких тканей (в комбинации с **винкристином** и **дактиномицином**) назначают по $2,5\text{ мг}/\text{кг}$ 1 раз в день в течение до 2 лет.

При прогрессирующем рассеянном склерозе принимают $1\text{--}12\text{ г}$ на курс, при полимиозите — по 500 мг 1 раз в 1–3 недели (\pm **глюкокортикоиды**).

Парентерально ▶

Вводят внутривенно по $400\text{--}1000\text{ мг}/\text{м}^2$ (до $1,5\text{ г}/\text{м}^2$) однократно.

Возможно также внутривенное и внутривенно-брюшинное введение.

Ифосфамид**Веро-ифосфамид (Vero-iphosfamide)**

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 1 и 2 г

Холоксан (Holoхан)

Baxter Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 200 и 500 мг и 1 и 2 г

Алкилирующее средство, близкое по строению к азотистому иприту. Изомер циклофосфамида, метаболизируется в печени до активного соединения, которое связывается с ДНК.

Показания

Рак легкого (немелкоклеточный, мелкоклеточный), рак яичников, опухоли яичка, рак молочной железы, рак шейки матки, саркомы (саркома мягких тканей, саркома матки, остеосаркома, саркома Юинга), лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, опухоли у детей (рабдомиосаркома, опухоль Вильмса, нейробластома, герминогенные опухоли, злокачественные лимфомы).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и двустороннее нарушение оттока мочи, выраженное угнетение функции костного мозга (число лейкоцитов менее $2000/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов менее $50\,000/\text{мм}^3$), гипопроотеинемия.

Не рекомендуют назначать пациентам с острыми инфекционными заболеваниями.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея или запор, редко — нарушение функции печени.

Со стороны выделительной системы: нарушение функции почек, повышение уровня мочевины и креатинина в крови, геморрагический цистит. При дозе более $1,2\text{ г}/\text{м}^2/\text{сутки}$ микрогематурия развивается у $1/2$ пациентов, макрогематурия — у 8 %. Для снижения уротоксичности ифосфамида применяют **месну** (см. стр. 889).

Со стороны ЦНС: дезориентация, спутанность сознания, жажда, усталость, головокружение, *редко* — судороги, кома, периферическая нейропатия.

Другие: алопеция, аменорея и азооспермия.

Контроль

Общий анализ крови, функция почек и печени.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят ифосфамид отдельными дозами (каждую дозу — в течение 30 мин в разведении 500 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида) по 1,2–2 г/м² 1 раз в день в течение 3–5 суток, или по 1,5 мг/м²/сутки через день трижды, или 5 мг/м² однократно. Курс повторяют через 3 недели (после нормализации картины крови).

При применении 24-часовой инфузии (в разведении 3 л 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида) назначают в дозе 125–200 мг/кг/сутки (1,5–2,5 мг/м²/сутки), при длительности инфузии до 5 дней суточную дозу снижают до 80 мг/кг. Интервал между курсами должен составлять 3–4 недели.

■ Бусульфан

Бусилвекс (Busilvex)

Fabre 0,6 % концентрат для инфузии:
флакон 10 мл

Милеран (Myleran)

Glaxo Таблетки 2 мг

Алкилирующее средство, действует независимо от фазы клеточного цикла.

Показания

1. Хронический миелолейкоз. Недостаточно эффективен у пациентов с миелолейкозом, отрицательным по дельфийской хромосоме (например, при ювенильном миелолейкозе).
2. Кондиционирование перед пересадкой стволовых клеток: внутривенно или внутрь (с циклофосфамидом).

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга, порфирия.

Не рекомендуют назначать пациентам с острыми инфекционными заболеваниями, осторожно назначают пациентам со склонностью к судорогам и ЧМТ в анамнезе.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, *редко* — анемия. Возможно развитие необратимой аплазии костного мозга.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, стома-

тит, потеря аппетита, *редко* — поражение печени, варикозное расширение вен пищевода, тромбоз печеночных вен.

Со стороны половой сферы: аменорея и азооспермия, атрофия яичек и гинекомастия у мужчин.

Со стороны кожи: гиперпигментация, мультиформная эритема, алопеция, хейлоз.

Другие: фиброз легких (проявляется через 8 месяцев–10 лет), недостаточность функции коры надпочечников, нефропатия (обусловлена гиперурикемией), тампонада сердца (у пациентов с талассемией), катаракта (при длительном использовании), *редко* — слабость.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю в начале лечения, затем 1 раз в 4 недели. При снижении числа лейкоцитов до 2000/мм³ и тромбоцитов до 100 000/мм³ прием препарата прекращают.

Кроме того, контролируют функцию печени, уровень мочевой кислоты в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Средняя суточная доза для достижения ремиссии — 60 мг/кг (или 1,8 мг/м²) на 1 прием. Максимальная суточная доза — 4 мг (дозу более 4 мг назначают пациентам с выраженной симптоматикой).

Лечение возобновляют при повышении числа лейкоцитов до 50 000/мм³. Для поддерживающей терапии принимают по 0,5–2 мг 1 раз в день (иногда могут быть достаточны меньшие дозы). Если ремиссия продолжалась менее 3 месяцев, дозу повышают до 3 мг/сутки. При снижении числа лейкоцитов до 15 000/мм³ препарат отменяют.

Внутрь / внутривенно ▶

Схему кондиционирования перед пересадкой стволовых клеток смотри специальную литературу.

■ Дакарбазин (DTIC)

Дакарбазин (Dacarbazine)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 100 и 200 мг

Монофункциональное алкилирующее средство из группы тетразинов, подвергается ферментной активации с образованием активного иона диазометана, который ковалентно связывается с SH-группами биологических молекул. Кроме того, действует как аналог пуринов. Ингибирует синтез как ДНК, так и РНК. Эффективен во всех фазах клеточного цикла, однако более эффективен в поздней G₂ фазе.

Показания

Метастатическая меланوما (в виде монотерапии или в комбинации с **тамоксифеном**), саркома мягких тканей, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина; в составе комбинированной схемы **ABVD**).

В качестве средства 2-го ряда применяют при опухолях яичек, ЖКТ и нейробластоме.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга.

Не рекомендуют назначать пациентам с острыми инфекционными заболеваниями, осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, а также больным, получавшим лучевую и другую химиотерапию.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота и рвота (у 90 % пациентов), диарея, стоматит, *редко* — нарушение функции печени, тромбоз печеночных вен, токсическая дистрофия печени.

Со стороны половой сферы: аменорея и азооспермия.

Другие: алопеция, гиперемия и гиперестезия лица, кожная сыпь, *редко* — нарушение функции почек. Разовое введение высокой дозы может сопровождаться развитием гриппоподобного синдрома.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в течение 1 мин по 150–250 мг/м² 1 раз в день в течение 5 суток, или по 150–200 мг/м²/сутки в виде непрерывной инфузии в течение 3 суток, или по 350–375 мг/м² 1 раз в 2 недели. Курс лечения повторяют через 3–4 недели.

При меланоме вводят по 2–4,5 мг/кг/сутки в течение 10 суток с интервалом между курсами 4 недели. По другой схеме вводят однократно 800 мг/м² (в составе комбинированной терапии).

■ Темозоломид

Темодал (Temodal)

Schering-Plough Капсулы 5, 20, 100 и 250 мг

Имидазотетразинный препарат с алкилирующим действием, подвергается неферментной активации.

Показания

Злокачественная глиома (препарат 2-го ряда), метастатическая меланома.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение функции костного мозга.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности и в период лактации, а также у детей до 3 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения, лейкопения, анемия. Максимум угнетения кроветворения приходится на 21–28 день лечения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор, анорексия, боли в животе, диспепсия, нарушение вкуса.

Со стороны нервной системы: утомляемость, головная боль, сонливость, головокружение, парестезии.

Другие: одышка, лихорадка, озноб, астения, алопеция, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови (обычно на 22-й день каждого цикла, затем еженедельно до нормализации показателей).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и детям старше 3 лет, ранее не подвергавшимся курсам химиотерапии, назначают по 200 мг/м² 1 раз в день в течение 5 суток; курс лечения повторяют через каждые 28 дней. При снижении числа нейтрофилов менее 1000/мм³ и тромбоцитов менее 100 000/мм³ разовую дозу снижают до 150 мг/м². Минимальная рекомендуемая доза — 100 мг/м².

Пациентам, которые ранее перенесли курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м², во втором цикле (при условии, что число нейтрофилов не менее 1500/мм³ и/или тромбоцитов не менее 100 000/мм³) разовую дозу можно повысить до 200 мг/м².

Максимальная продолжительность приема составляет 2 года.

■ Тиотепа (TSPA, TESPA)

Тиофосфамид (Thiophosphamidum)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
производители флаконы 10 мг

Алкилирующее средство, близок по строению к горчичному иприту. Действует независимо от фазы клеточного цикла.

Показания

Рак яичников, рак молочной железы, меланома.

Применяют также внутрисплетное введение при неопластическом плеврите, перикардите и асците и внутрипузырное введение при раке мочевого пузыря.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кахексия, угнетение функции костного мозга (число лейкоцитов менее 3000/мм³, тромбоцитов менее 150 000/мм³, выраженная анемия). Не применяют непосредственно после лучевой терапии.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, а также при подагре и нефролитиазе. Не рекомендуют назначать пациентам с острыми инфекционными заболеваниями.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, лейкопения, анемия (возможно, отсроченные на месяц и более). Описаны смертельные исходы после внутривенного введения вследствие чрезмерного угнетения функции костного мозга.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, стоматит, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Другие: дерматит, конъюнктивит, нарушение функции почек (при внутривенном введении), аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

Контроль

Общий анализ крови (число лейкоцитов контролируют через день, тромбоцитов — 1 раз в неделю в период лечения и 1 раз в 2–3 недели — после окончания курса), функция печени и концентрация мочевой кислоты.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Назначают по 0,3–0,4 мг/кг (или 12 мг/м²) 1 раз в 1–4 недели. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально (в зависимости от степени угнетения функции костного мозга).

Внутриплеврально и внутрибрюшинно ▶

Вводят в дозе 0,6–0,8 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Внутрипузырно ▶

Вводят по 60 мг (в 30–60 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) 1 раз в неделю в течение 4 недель. Экспозиция препарата в пузыре должна составлять 2 ч, через каждые 15 мин больной должен менять положение тела. Повторные курсы проводят крайне осторожно.

■ Кармустин (BCNU)

БиКНУ (BiCNU)

*Bristol-Myers
Squibb*

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 100 мг

Алкилирующее средство из группы нитрозомочевины, вмешивается также в действие различных ферментов. Не имеет перекрестной устойчивости с другими препаратами.

Показания

Опухоли мозга (глиобластома, глиома ствола мозга, медуллобластома, астроцитомы, эпендимомы, метастатические опухоли), миеломная болезнь (в комбинации с **преднизолоном**), лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), рецидивирующая лимфома.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: отсроченные тромбоцитопения (через 4 недели) и лейкопения (через 5–6 недель), анемия (редко выраженная). Описано также развитие острого лейкоза и дисплазии костного мозга.

Со стороны дыхательной системы: фиброз легких, инфильтрация легочной ткани.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, поражение печени (обычно обратимое).

Со стороны выделительной системы: нарушение функции почек (кумулятивное).

Другие: нейроретинит, набухание конъюнктивы, ощущение жжения при контакте с кожей и при быстром внутривенном введении, *редко* — флеботромбоз.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю в течение 6 недель после введения; функция почек и печени.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 1–2 ч), при монотерапии — однократно 150–200 мг/м² (или по 75–100 мг/м² два дня подряд) с интервалом 6 недель, повторные дозы подбирают индивидуально (см. таблицу 98–7).

В составе комбинированной терапии доза составляет 30–100 мг/м² однократно.

Таблица 98–7. Изменение дозы кармустина в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга

| Самые низкие значения после применения кармустина | | % первоначальной дозы |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Лейкоцитов/мм ³ | Тромбоцитов/мм ³ | |
| более 4000 | более 100 000 | 100 |
| 3000–3999 | 75 000–99 999 | 100 |
| 2000–2999 | 25 000–74 999 | 70 |
| менее 2000 | менее 25 000 | 50 |

■ Ломустин (CCNU)

Ломустин медак (Lomustine medac)

Medac Капсулы 40 мг

СиИНУ (CeeNU)

*Bristol-Myers
Squibb* Капсулы 10, 40 и 100 мг

Алкилирующее средство из группы нитрозомочевины, способно также подавлять активность различных ключевых ферментных систем. Благодаря высокой растворимости в жирах хорошо проникает через

гематоэнцефалический барьер. Действует независимо от фазы клеточного цикла.

Показания

Опухоли мозга (первичные и метастатические), рак ЛОР-органов, легких, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), злокачественная лимфома, миеломная болезнь, рак желудка, колоректальный рак.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения и тромбоцитопения (обычно отсроченные на 4–6 недель).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, стоматит, нарушение функции печени.

Со стороны дыхательной системы: дозозависимое поражение легких (инфильтрация, фиброз); развивается через 6 месяцев после введения кумулятивной дозы более 1,1 г/м².

Другие: нарушение функции почек, алопеция, расстройство менструации. Длительный прием повышает риск вторичного канцерогенеза.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю в течение 6 недель после введения; функция почек и печени.

Дозировка и применение

Внутрь ►

Назначают по 120–130 мг/м² 1 раз в 6–8 недель или по 75 мг/м² 1 раз в 3 недели, повторные дозы подбирают индивидуально (см. таблицу 98–8).

В составе комбинированной терапии доза составляет 70–100 мг/м² 1 раз в 4–6 недель.

Таблица 98–8. Изменение дозы ломустина в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга

| Самые низкие значения после применения ломустина | | % первоначальной дозы |
|--|-----------------------------|-----------------------|
| Лейкоцитов/мм ³ | Тромбоцитов/мм ³ | |
| более 4000 | более 100 000 | 100 |
| 3000–3999 | 75 000–99 999 | 100 |
| 2000–2999 | 25 000–74 999 | 70 |
| менее 2000 | менее 25 000 | 50 |

■ Фотемустин

Мюстофоран (Mustophoran)

Servier Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 208 мг

Алкилирующее средство из группы нитрозомочевины.

Показания

Диссеминированная злокачественная меланома (в т. ч. с метастазами в ЦНС).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение функции костного мозга (содержание гранулоцитов должно быть более 2000/мм³, тромбоцитов более 100 000/мм³).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения (максимальная выраженность — через 4–5 недель после введения), лейкопения (через 5–6 недель).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, повышение уровня билирубина и активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови.

Со стороны нервной системы: парестезии, нарушение вкуса.

Другие: повышение уровня мочевины в крови, повышение температуры тела, кожный зуд, флебит в месте инъекции.

Дозировка и применение

Внутривенно ►

При монотерапии вводят по 100 мг/м² 1 раз в неделю трижды, затем делают перерыв длительностью 4–5 недель. Поддерживающая доза — 1 инъекция в 3 недели.

В составе комбинированной терапии вводят по вышеуказанной схеме, но без третьей инъекции.

При снижении числа гранулоцитов до 1500/мм³ и тромбоцитов до 80 000/мм³ дозу уменьшают на 25 %, при снижении числа гранулоцитов до 1000/мм³ — на 50 %, при выраженном угнетении кроветворения (снижение числа гранулоцитов менее 1000/мм³ и тромбоцитов менее 80 000/мм³) введение препарата откладывают.

Производные платины

Производные платины связываются непосредственно с ДНК и действуют аналогично алкилирующим средствам. Их цитотоксическое действие не зависит от фазы клеточного цикла. Отмечают синергизм действия производных платины и антимицетобололитов.

■ Цисплатин

Кемоплат (Kemoplat)

Dabur Концентрат для инфузии 0,5 мг/мл: флаконы 20 и 100 мл

Платидиам (Platidiam)

Pliva Концентрат для инфузии 0,5 мг/мл: флаконы 20, 50 и 100 мл

Платинол (Platinol)

Bristol-Myers Squibb Концентрат для инфузии 0,5 мг/мл: флаконы 20, 50 и 100 мл

Цисплатин (Cisplatin)

Многие производители Концентрат для инфузии 0,5 мг/мл: флаконы 20, 50 и 100 мл

Цитоплатин (Citoplatin)

Cipla Концентрат для инфузии 0,5 мг/мл: флаконы 20 мл и 1 мг/мл: флакон 50 мл

Показания

Метастатический рак яичников и яичек, герминогенные опухоли, рак полового члена, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак шейки матки, рак легких (немелкоклеточный, мелкоклеточный), злокачественные опухоли головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, опухоли мозга (в педиатрии), остеосаркома и саркома мягких тканей, неходжкинские лимфомы, лимфосаркома, меланома.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек, угнетение функции костного мозга, снижение слуха.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны выделительной системы: нарушение функции почек, повышение уровня мочевины и креатинина в крови; развиваются в течение 2 недель у $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ пациентов, получивших дозу менее 50 мг/м². Для снижения кумулятивной нефротоксичности применяют **амифостин** (см. стр. 890).

Со стороны системы крови: лейкопения и тромбоцитопения (обычно обратимые в течение 21 суток), анемия.

Со стороны нервной системы: нарушение вкуса, периферическая нейропатия, судороги, снижение слуха (вплоть до глухоты), неврит зрительного нерва; нейропатия развивается у $\frac{1}{3}$ пациентов, получивших дозу 50 мг/м²; симптомы тяжелее у детей.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, повышение активности в крови печеночных трансаминаз.

Другие: нарушение водно-электролитного баланса, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

Контроль

Общий анализ крови, функция почек, острота слуха, наблюдение невропатолога.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят по 50–120 мг/м² 1 раз в 3 недели, или 20 мг/м² 1 раз в день в течение 3–5 суток, или 25 мг/м² 1 раз в неделю в течение до 9 недель.

Не назначают повторный курс, пока концентрация креатинина в крови не станет менее 1,5 мг/дл или мочевины менее 25 мг/дл, тромбоциты не менее 100 000/мм³ и/или лейкоциты не менее 4000/мм³, а также до нормализации слуха.

Следует проводить достаточную гидратацию организма (в течение 8–12 ч вводить 1–2 л инфузионных сред до начала лечения, затем проводить поддерживающую инфузионную терапию для поддержания диуреза, могут потребоваться диуретики, однако петлевые диуретики усиливают ототоксичность).

Нельзя использовать иглы и контейнеры из алюминия.

Внутриартериально ▶

При опухолях головы и шеи вводят через артериальный катетер в дозе 30 мг, при остеосаркоме — 120–150 мг.

■ Карбоплатин**Бластокарб (Blastocarb)**

CSC Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50, 150 и 450 мг

Карбоплатин (Carboplatin)

Многие производители 1 % р-р для инъекций: флаконы 5, 15 и 45 мл

Кемокарб (Kemocarb)

Dabur 1 % р-р для инъекций: флаконы 15 и 45 мл

Паракт (Paract)

Actavis 1 % р-р для инъекций: флаконы 5, 15, 45 и 60 мл

Параплатин (Paraplatin)

Bristol-Myers Squibb 1 % р-р для инъекций: флаконы 5, 15 и 45 мл

Циклоплатин (Cycloplatin)

Pliva Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 и 200 мг
1 % р-р для инъекций: флаконы 5, 15 и 45 мл

По сравнению с цисплатином обладает минимальной негематологической токсичностью, однако чаще вызывает тромбоцитопению.

Возможно применение в амбулаторных условиях.

Показания

Рак яичников, рак тела и шейки матки, рак мочевого пузыря, рак молочной железы (не является препаратом 1-го ряда, используют в высокодозовом режиме), герминогенные опухоли, рак легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), мезотелиома, плоскоклеточный рак головы и шеи, нейробластома, рабдомиосаркома, саркома мягких тканей.

Добавление **паклитаксела** может снизить риск развития тромбоцитопении (например, при раке яичников).

Отмечен недостаточный эффект при лечении колоректального рака, мало данных по оценке эф-

фективности при раках ЖКТ и раке предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность (имеется перекрестная аллергия между препаратами платины), выраженное нарушение функции почек, угнетение функции костного мозга, активное кровотечение.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови (дозозависимые): тромбоцитопения и лейкопения (максимально к 14 суткам), анемия, развитие вторичной инфекции, склонность к кровотечениям.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, снижение остроты слуха.

Другие: алопеция, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение температуры тела, аллергические реакции (вплоть до анафилактических реакций).

Контроль

Функция почек, общий анализ крови, наблюдение невропатолога.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно капельно (в течение 15–60 мин) по одной из трех схем:

- ✓ по 300–400 мг/м² 1 раз в 4 недели;
- ✓ по 100 мг/м² ежедневно в течение 5 суток, затем повторяют курс через 4–5 недель;
- ✓ по 150 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем делают перерыв 6 недель.

Не назначают повторно, если число нейтрофилов составляет менее 2000/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³. В зависимости от реакции системы кроветворения в ответ на первое введение дозу карбоплатина меняют (см. таблицу 98–9).

Нельзя использовать иглы и контейнеры, содержащие алюминий.

Таблица 98–9. Изменение дозы карбоплатина в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга

| Самые низкие значения после применения карбоплатина | | % первоначальной дозы |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Нейтрофилов/мм ³ | Тромбоцитов/мм ³ | |
| более 2000 | более 100 000 | 125 |
| 500–1999 | 50 000–99 999 | 100 |
| менее 500 | менее 50 000 | 75 |

■ Оксалиплатин

Оксалиплатин (Oxaliplatin)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50, 100 и 150 мг

Оксатера (Oxatera)

Tuteur Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 и 100 мг

Плаксат (Plaxat)

Actavis Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 и 100 мг

Экзорум (Exogum)

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 и 100 мг

Элоксатин (Eloxatine)

Sanofi-Aventis 5 % концентрат для инфузии: флаконы 10, 20 и 40 мл

In vitro отмечен широкий спектр противоопухолевой активности, отличный от спектра карбоплатина и цисплатина. Кроме цитотоксического эффекта, может индуцировать апоптоз клеток-мишеней.

Показания

Метастатический колоректальный рак (в виде монотерапии или в комбинации с **фторурацилом/лейковорином**), рак поджелудочной железы (в составе комбинированного лечения).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), выраженное угнетение функции костного мозга (число нейтрофилов менее 2000/мм³ и тромбоцитов менее 100 000/мм³) до первого курса лечения, периферическая сенситивная нейропатия до начала лечения.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги, дизестезия периоральной области и верхних отделов дыхательных путей (с клиникой ларингоспазма) и ЖКТ.

Другие: повышение температуры тела, сыпь.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 2–6 ч) в разведении 5 % раствором глюкозы по 130 мг/м² 1 раз в 3 недели или по 85 мг/м² 1 раз в 2 недели.

Антиметаболиты

Антиметаболиты влияют на нормальный клеточный метаболизм нуклеиновых кислот. Они обладают специфичностью к S-фазе клеточного цикла.

■ Метотрексат (MTX)

Веро-метотрексат (Vero-methotrexat)

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 5, 10, 50, 100, 500 и 1000 мг
0,5 и 1 % концентрат для инфузии:
флаконы 1, 2 и 5 мл

Зексат (Zexate)

Dabur Таблетки 2,5 мг
Р-р для инъекций: флаконы
15 мг/3 мл и 50 мг/2 мл

Метотрексат (Methotrexate)

Многие производители Таблетки 2,5 мг
Р-р для инъекций: флаконы 5, 20, 50
и 500 мг и 1 г
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 5, 20 и 50 мг и 1 г
Концентрат для инфузии: флаконы
500 мг и 1 и 5 г

Методжект (Metoject)

Medac Р-р для инъекций: 7,5 мг/шприц 0,75
мл, 10 мг/шприц 1 мл, 15 мг/шприц
1,5 мл, 20 мг/шприц 2 мл и 25 мг/
шприц 2,5 мл

Эветрекс (Ewetrex)

Ebewe Таблетки 5 и 10 мг

Антагонист фолиевой кислоты, ингибирует дигидрофолатредуктазу, которая превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, таким образом, подавляет синтез ДНК и тормозит репаративные и пролиферативные процессы. Эффективен в S-фазу клеточного цикла.

Показания

Острый лимфобластный лейкоз, герминогенные опухоли яичника и яичка, хорионкарцинома, рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, рак пищевода, рак желудка, рак легкого, рак молочной железы, рак шейки матки и влагалища, рак полового члена, рак мочевого пузыря, рак печени, рак почки, рак почечной лоханки и мочеточников, остеогенная и мягкотканная саркома, саркома Юинга, ретинобластома, медуллобластома, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы.

Описана возможность однократного введения в плодное яйцо (под контролем трансвагинального УЗИ) для лечения персистенции трофобласта после органосохраняющей терапии женщин с трубной беременностью.

В качестве иммунодепрессанта применяют при тяжелых формах псориаза, ревматоидном артрите и рассеянном склерозе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек и печени, угнетение функции костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), иммунодефицит.

Не назначают при асците, плевральном выпоте, язвенной болезни, подагре и нефропатии, не реко-

мендуют применять при острых инфекционных заболеваниях.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Детям назначают только для лечения злокачественных новообразований.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: язвенный стоматит, анорексия, гингивит, фарингит, тошнота, *редко* — мелена, энтерит, панкреатит, при длительном ежедневном приеме описан некроз печени, цирроз печени, жировая атрофия, перипортальный фиброз печени.

Со стороны системы крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: усталость, головокружение, *редко* — головная боль, афазия, сонливость, судороги. При интратекальном введении возможно развитие асептического арахноидита (головная боль, боли в спине, ригидность мышц затылка, лихорадка), переходящей параплегии и лейкоэнцефалопатии (спутанность сознания, раздражительность, сонливость, атаксия, деменция, судороги).

Со стороны органов дыхания: интерстициальная пневмония (возможно, со смертельным исходом).

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, цистит, нарушение функции почек, олигоспермия, нарушение менструального цикла, снижение либидо, импотенция.

Другие: снижение сопротивляемости инфекциям, аллергические реакции, кожная сыпь, телеангиэктазия, акне, фурункулез.

Контроль

Общий анализ крови 3 раза в неделю (при лечении ревматоидного артрита и псориаза — 1 раз в месяц), функция почек и печени, рентгенография грудной клетки. При снижении числа лейкоцитов менее 1500/мм³, нейтрофилов менее 200/мм³ и тромбоцитов менее 75 000/мм³ лечение прекращают.

При парентеральном применении необходима достаточная гидратация организма (проводят инфузионную терапию в объеме не менее 2 л/сутки) и ощелачивание мочи (40 мл 4,2 % раствора бикарбоната натрия внутривенно; поддерживают pH мочи более 7,0).

Дозировка и применение

Назначают взрослым внутрь по 30 мг 2 раза в неделю, при интенсивном курсе — по 20–25 мг ежедневно в течение 5 суток с интервалами между курсами 2–3 недели.

Для внутривенного введения растворяют метотрексат в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят в течение 3–4 ч. В онкологической практике вводят по 15–30 мг/м² на 1-е и 8-е сутки, или 40–60 мг/м² однократно, или по 40 мг/м² два дня подряд. Курс лечения повторяют через каждые 3–4 недели.

При хорионкарциноме ▶

Назначают по 50 мг внутрь 1 раз в неделю, на

курс — 300–400 мг. Интервал между курсами должен быть не менее 1 месяца.

При интенсивном курсе доза составляет по 15–30 мг внутрь или внутримышечно ежедневно в течение 5 суток; проводят 3–5 курсов с интервалом между курсами 1–2 недели.

Высокодозовый режим ▶

Назначают в комбинации с **лейковорином** (через 24 ч после введения метотрексата). До начала лечения клиренс креатинина должен быть более 60 мл/мин.

При неходжкинских лимфомах разовая доза составляет 120–400 мг/м², при раке молочной железы — 200 мг/м², при лимфогранулематозе и раке желудка — 1,5 г/м², при остеосаркоме — 8–12 г/м².

Очередное введение метотрексата откладывают, если число лейкоцитов менее 1500/мм³, нейтрофилов менее 200/мм³ и тромбоцитов менее 75 000/мм³, билирубин крови более 20 мкмоль/л, АлАТ более 450 Ед, сохраняются признаки мукозита или имеется плеврит (плевральный выпот удаляют до начала лечения). Концентрацию креатинина в крови контролируют через 24 ч после введения метотрексата и не реже 1 раза в сутки при сохранении концентрации метотрексата в крови не менее 0,05 мкмоль/л.

Изменение дозы лейковорина в зависимости от скорости выведения метотрексата см. таблицу 98–10.

Интратекально ▶

Вводят до 15 мг (10–12 мг/м²) в концентрации 1 мг/мл. Интервал между введениями — 3–4 суток. У детей до 1 года доза составляет 6 мг, 1 год — 8 мг, 2 года — 10 мг, старше 3 лет — 12 мг. Введение **метилпреднизолона** в дозе 20 мг повышает эффективность метотрексата.

При псориазе ▶

Назначают внутрь по 2,5–5 мг 2–3 раза в день 1 раз в неделю (не следует превышать дозу 30 мг/неделя) или по 2,5 мг 3–4 раза в день курсами по 5–7 дней с 3-дневными перерывами. По достижении эффекта переходят на поддерживающий режим минимально эффективными дозами.

При ревматоидном артрите ▶

Начальная доза составляет 7,5 мг в неделю внутрь (обычно принимают дробно: 2,5 мг утром и вечером в понедельник и 2,5 мг утром во вторник). В зависимости от клинического эффекта через 4–6 недель разовую дозу можно увеличить на 2,5 мг/неделю до 15 мг (изредка применяют дозу 20 мг в неделю). При развитии побочных действий со стороны ЖКТ к лечению добавляют **фолиевую кислоту** в дозе 5 мг в неделю. Курс лечения составляет 18 месяцев.

Возможно внутрисуставное введение в дозе 10 мг.

■ Пеметрексед

Алимта (Alimta)

Lilly

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг

Антагонист фолиевой кислоты, ингибирует синтез тимидиновых и пуриновых нуклеозидов.

Показания

Злокачественная мезотелиома плевры (обычно в комбинации с **цисплатином**), немелкоклеточный рак легкого (препарат 2-го ряда).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин) и печени.

Осторожно назначают при наличии в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарном диабете.

Не применяют во время беременности и в период лактации, а также у детей.

Побочные действия

Угнетение кроветворения, тошнота, рвота, нейтропения, развитие инфекций, аллергические реакции, *редко* — гепатит, колит, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, интерстициальный пневмонит, острая почечная недостаточность.

Таблица 98–10. Изменение дозы лейковорина в зависимости от скорости выведения метотрексата (цит. по *Drug: Facts and Comparisons, 1999*)

| Клиническая ситуация | Концентрация метотрексата | Дозировка и применение лейковорина |
|---|--|---|
| Нормальное выведение метотрексата | 10 мкмоль/л через 24 ч после введения, 1 мкмоль/л через 48 ч и менее 0,2 мкмоль/л через 72 ч | По 15 мг внутрь, внутримышечно или внутривенно через каждые 6 ч в течение 60 ч (10 доз, начиная спустя 24 ч после введения метотрексата) |
| Замедленное отсроченное выведение метотрексата | более 0,2 мкмоль/л через 72 ч, более 0,05 мкмоль/л через 96 ч после введения | Продолжают применение по 15 мг внутрь, внутримышечно или внутривенно через каждые 6 ч, пока концентрация метотрексата не станет менее 0,05 мкмоль/л |
| Замедленное раннее выведение метотрексата или признаки почечной недостаточности | не менее 50 мкмоль/л через 24 ч, или не менее 5 мкмоль/л через 48 ч после введения, или повышение концентрации креатинина не менее чем на 100 % через 24 ч после введения метотрексата | 150 мг внутривенно через каждые 3 ч, пока концентрация метотрексата не снизится менее 1 мкмоль/л, затем по 15 мг внутривенно через каждые 3 ч до снижения концентрации метотрексата менее 0,05 мкмоль/л |

Контроль

Общий анализ крови перед каждым введением препарата (абсолютное количество нейтрофилов должно составлять не менее 1500 клеток/мм³, тромбоцитов — не менее 100 000 клеток/мм³).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в дозе 500 мг/м² 1 раз в 21 день.

С целью снижения гематологической токсичности обязательно применение **фолиевой кислоты** в суточной дозе 350–1000 мкг, начиная за 5 дней перед первым введением препарата, в течение всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего его введения. Необходимо также однократно ввести внутримышечно **цианкобаламин** в дозе 1000 мкг в период 7 дней перед первым введением и через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения цианкобаламина в той же дозе можно проводить в день введения пеметрекседа.

Применение глюкокортикоида (например, **дексаметазона** внутрь в дозе 4 мг 2 раза в сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и в последующий день после введения пеметрекседа) снижает частоту возникновения сыпи.

■ Ралтитрексид

Томудекс (Tomudex)

AstraZeneca Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 2 мг

Хиназолиновый антагонист фолиевой кислоты, непосредственно ингибирует тимидилатсинтетазу и нарушает синтез тимидин трифосфата, необходимого для образования цепи ДНК.

Показания

Распространенный колоректальный рак (при неэффективности **фторурацила** и **лейковорина**).

Противопоказания

Выраженное нарушение функции почек. Не применяют во время беременности и в период лактации. Не назначают одновременно с препаратами фолиевой кислоты и ее метаболитами.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, анорексия, лейкопения, тромбоцитопения, астения, головная боль, конъюнктивит, нарушение вкуса, судороги, периферические отеки, похудание, потливость, сыпь, зуд, алопеция.

Контроль

Общий анализ крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в дозе 3 мг/м² в разведении 50–250 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия

хлорида в виде 15-минутной инфузии. При отсутствии токсических проявлений введение повторяют через каждые 3 недели неопределенно длительное время, но не ранее регрессии побочных действий.

■ Меркаптопурин (6-MP)

Меркаптопурин (Mercaptopurinum)

Многие производители Таблетки 50 мг

Пури-Нетол (Puri-Nethol)

Glaxo Таблетки 50 мг

Конкурентный антагонист пуриновых оснований. Имеется полная перекрестная устойчивость опухолей к меркаптопурину и тиогуанину.

Показания

- Острый лимфо- и миелобластный лейкоз. Для поддержания ремиссии у детей с острым лимфолейкозом обычно комбинируют с **метотрексатом**.
- Болезнь Крона (в качестве иммунодепрессанта). Неэффективен при лимфомах, лимфогранулематозе и солидных опухолях.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга, острые инфекционные заболевания, нарушение функции почек и печени, подагра и нефролитиаз (в т. ч. в анамнезе).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: дозозависимое отсроченное угнетение функции костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), снижение иммунитета, кровоточивость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, нарушение функции печени (при дозе более 2,5 мг/кг/сутки), холестаза, изъязвление слизистой ЖКТ (*редко*), кандидоз. Описаны смертельные случаи от некроза печени после применения меркаптопурина. Гепатотоксичность особенно часто проявляется при комбинации с **доксорубицином**. В исследованиях по эффективности меркаптопурина при воспалительных заболеваниях толстого кишечника отмечен повышенный риск развития панкреатита.

Другие: гиперурикемия, нефропатия, гиперпигментация кожи, кожная сыпь, зуд.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в неделю все время лечения, функция печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым в начальной дозе 2,5 мг/кг (или 80–100 мг/м²) в сутки на один или несколько

приемов. Через 4 недели при недостаточной эффективности и хорошей переносимости дозу повышают до 5 мг/кг/сутки.

Поддерживающая доза составляет 1,5–2,5 мг/кг (75 мг/м²) в сутки на один или несколько приемов.

Детям назначают 2,5 мг/кг (или 75 мг/м²) в сутки на один или несколько приемов.

■ Тиогуанин

Ланвис (Lanvis)

Glaxo Таблетки 40 мг

Тиогуанин (Thioguanin)

Бедмедпрепараты Таблетки 40 мг

Антиметаболит пуринов, близок по строению и действию к меркаптопурину. Активируется преимущественно в опухолевой ткани, особенно в клетках костного мозга. Имеется полная перекрестная устойчивость опухолей к меркаптопурину и тиогуанину.

Показания

Острый нелимфобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз (не является препаратом выбора). Неэффективен при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, миеломной болезни и солидных опухолях.

Противопоказания

Гиперчувствительность, недостаточность фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы, угнетение функции костного мозга (число лейкоцитов менее 3000/мм³, тромбоцитов менее 100 000/мм³), подагра и нефролитиаз (в анамнезе), нарушение функции почек и печени.

Не применяют сразу после лучевой терапии и при острых инфекциях.

Не назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Угнетение функции костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), развитие оппортунистических инфекций, гиперурикемия, нефропатия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, изъязвление слизистой ЖКТ, нарушение функции печени, желтуха, кожная сыпь и зуд.

Для снижения выраженности гиперурикемии назначают **аллопуринол** (см. стр. 615; при этом коррекции дозы тиогуанина не требуется).

Контроль

Общий анализ крови, функция печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают взрослым в начальной дозе 2 мг/кг/сутки (или 100–200 мг/м²) на 1–2 приема. Через 4 неде-

ли при недостаточной эффективности и хорошей переносимости дозу повышают до 3 мг/кг/сутки.

Поддерживающая доза — 60–200 мг/м²/сутки курсами или непрерывно.

■ Фторурацил (5-фторурацил, флуороурацил)

5-Фторурацил (5-Fluorouracil)

Многие производители 5 % р-р для инъекций: ампулы 5, 10, 20 и 100 мл

Фивофлу (Fivoflu)

Dabur 5 % р-р для инъекций: ампулы 5 и 10 мл

Фторурацил (Fluorouracil)

Многие производители 2,5 % р-р для инъекций: ампулы 10 мл

5 % р-р для инъекций: флаконы 5, 10 и 20 мл

Синтетический аналог естественного пиримидина — урацила, в процессе метаболизма фторурацила образуются метаболиты, которые нарушают синтез и функционирование РНК и ДНК опухолевых клеток.

Показания

Рак молочной железы, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, колоректальный рак, рак шейки матки, рак яичников, злокачественные опухоли головы и шеи, рак кожи (местно).

Для усиления терапевтического действия фторурацила дополнительно назначают **лейковорин** (см. стр. 889), **левамизол** (для адъювантного лечения колоректального рака, схема **FLe**, таблица 98–4 на стр. 827; подробно о левамизоле см. стр. 874) и **интерферон** (стр. 789–797).

Противопоказания

Гиперчувствительность, кахексия, аплазия костного мозга (количество лейкоцитов менее 5000/мм³ и тромбоцитов менее 100 000/мм³), потенциально опасные острые инфекции.

Осторожно назначают в течение 30 суток после обширных хирургических вмешательств, угнетении функции костного мозга и нарушении функции почек и печени. После проведения лучевой терапии и после применения алкилирующих средств дозу фторурацила снижают на $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, стоматит, эзофагит, проктит, диарея.

Со стороны системы крови: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: головокружение, атаксия, мышечная слабость, нистагм, невнятная речь, расстройство глазодвигательных нервов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приступ стенокардии, ишемия и инфаркт миокарда, кардиомиопатия, *крайне редко* — случаи внезапной смерти.

Другие: алопеция, потеря ногтей, дерматит.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят болюсно без разведения или капельно в разведении 300–500 мл 5 % раствора глюкозы (в течение 4 ч) в дозе 15 мг/кг 1 раз в день. Лечение прекращают при появлении выраженных побочных действий. После восстановления функции костного мозга (рост числа лейкоцитов до 3000–4000/мм³ и тромбоцитов до 80 000–100 000/мм³) возобновляют введения по 12 мг/кг/сутки в течение 3 дней, затем вводят препарат в дозе 6 мг/кг/сутки на 5-й, 7-й и 9-й дни. Поддерживающая доза — по 5–10 мг/кг 1 раз в неделю.

В составе комбинированного лечения доза составляет 5–7 мг/кг/сутки ежедневно.

Другие схемы применения фторурацила включают:

- ✓ по 300–700 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в день в течение 3–8 суток; курс повторяют через каждые 4 недели;
- ✓ по 500–600 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в неделю в течение 6 недель;
- ✓ по 900–1000 мг/м²/сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 4–5 суток (до 120 ч) через каждые 4 недели;
- ✓ 200–300 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение месяца;
- ✓ 2600 мг/м² в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 ч 1 раз в неделю через каждые 5–6 недель.

■ Капецитабин

Кселода (Xeloda)

Roche

Таблетки 150 и 500 мг

Активируется в ткани опухоли, превращаясь в 5-фторурацил, и оказывает селективное цитотоксическое действие.

Показания

Метастатический колоректальный рак, местно-распространенный или метастатический рак молочной железы (\pm доцетаксел; назначают при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и антрациклиновый антибиотик или при непереносимости препаратов антрациклинового ряда), распространенный рак желудка (препарат 1-го ряда).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к фторурацилу).

Осторожно назначают при нарушении функции печени, почек, при наличии ИБС, а также у пациентов старше 60 лет.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у пациентов младше 18 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея (возможно, тяжелая), стоматит, боли в животе, анорексия, снижение аппетита, желтуха.

Со стороны нервной системы: утомляемость, головная боль, сонливость, ладонно-подошвенный синдром (онемение, парестезии, покалывание, отеки и зуд в конечностях),

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменения на ЭКГ, стенокардия, сердечная аритмия, развитие острого инфаркта миокарда, сердечная недостаточность, остановка сердца.

Со стороны системы крови: анемия, снижение числа нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов.

Другие: повышение температуры тела, боли в конечностях, дерматит, алопеция, снижение массы тела, обезвоживание.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1250 мг/м² 2 раза в день в течение 14 суток, затем делают перерыв в 1 неделю (3-недельный цикл). При развитии ладонно-подошвенного синдрома лечение прекращают и возобновляют после купирования или значительного облегчения симптоматики, при этом дозу снижают на 25 % при имевшем место умеренно выраженном синдроме и на 50 % — в тяжелых случаях.

■ Тегафур

Фторафур (Phthorafur)

Grindex

Капсулы 400 мг

В организме гидролизуетсся с образованием 5-фторурацила, который и оказывает противоопухолевое действие.

Показания

Рак желудка, колоректальный рак, рак молочной железы, кожные лимфомы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кахексия, угнетение функции костного мозга, выраженное нарушение функции печени, профузное кровотечение, острые инфекции.

Препарат можно назначать через 1 месяц после проведения лучевой терапии.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Язвенный стоматит, глоссит, фарингит, эзофагит, тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе, алопеция, фотофобия, слезотечение, головокружение, угнетение функции костного мозга.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 20–30 мг/кг/сутки (не более 2 г/сутки) на 2 приема. Курсовая доза составляет 30–40 г, длительность лечения — не более 2 недель.

■ Тегафур + урацил**УФТ (UFT)***Taiho*

Капсулы:
Тевафур, 100 мг
Урацил, 224 мг

Уфторал (Uftoral)*Merck*

Капсулы:
Тевафур, 100 мг
Урацил, 224 мг

Компонент препарата урацил позволяет создать концентрацию фторурацила в опухоли в 6–8 раз выше, чем при применении только тегафура, так как фермент, участвующий в деградации фторурацила, расходуется на урацил. Основная область применения — метастатический колоректальный рак.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают (в расчете на тегафур) по 300 мг/м²/сутки на 3 приема в течение 28 суток, после чего делают недельный перерыв. Дальнейшую дозу меняют в зависимости от переносимости.

Описана методика непрерывного применения препарата в течение 2 лет в дозе 250 мг/м²/сутки (при немелкоклеточном раке легких после радикального хирургического лечения).

■ Гемцитабин**Гемзар (Gemzar)***Lilly*

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 200 мг и 1 г

Цитогем (Cytogem)*Dr. Reddys*

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 200 мг

Антиметаболит из группы аналогов цитозина, активируется после проникновения внутрь клетки под влиянием внутриклеточных киназ. Наиболее эффективен в S фазу клеточного цикла, а также во время перехода клеток из G₁ в S фазу.

Показания

Рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный; препарат 1-го ряда ± **цисплатин**), рак молочной

железы (+ **паклитаксел**), рак яичников, метастатический рак поджелудочной железы (препарат 1-го ряда), рак мочевого пузыря (± **цисплатин**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: дозозависимое угнетение функции костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Со стороны выделительной системы: протеинурия, гематурия, гемолитико-уремический синдром.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, сердечная аритмия. около 2 % пациентов прекращает применение гемцитабина вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений (например, острого инфаркта миокарда, сердечной аритмии или артериальной гипертензии).

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота (у 69 % пациентов), диспепсия, диарея, стоматит, повышение активности в крови печеночных трансаминаз (у 2/3 пациентов).

Со стороны нервной системы: сонливость, слабость, парестезии.

Другие: гриппоподобный синдром (у 19 % пациентов; лихорадка встречается у 41 % пациентов), сыпь (у 40 % пациентов), периферические отеки (у 20 % пациентов), алопеция, зуд.

Контроль

Общий анализ крови, функция почек и печени перед каждым введением. При снижении числа лейкоцитов менее 1500/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³ обязательна коррекция дозы, при числе лейкоцитов менее 500/мм³ и/или тромбоцитов менее 50 000/мм³ — отмена препарата.

Дозировка и применение*Внутривенно* ▶

Вводят в течение 30 мин 1000 мг/м² 1 раз в неделю в течение до 7 недель (или пока угнетение костного мозга не потребует отсрочки введения очередной дозы), затем делают недельный перерыв. В последующих циклах вводят 1 раз в неделю 3 недели подряд с перерывом каждую 4-ю неделю. Возможное изменение дозы гемцитабина представлено в таблице 98–11.

У пациентов, которые завершили полный 7-недельный курс терапии или прошли последующие 3 недели лечения дозу можно увеличить до 1250 мг/м². При хорошей переносимости этой дозы для следующего цикла дозу повышают до 1500 мг/м².

Таблица 98–11. Изменение дозы гемцитабина

| Общее число гранулоцитов/мм ³ | | Число тромбоцитов/мм ³ | % первоначальной дозы |
|--|-----|-----------------------------------|-----------------------|
| не менее 1000 | и | не менее 100 000 | 125 |
| 500–999 | или | 50 000–99 999 | 100 |
| менее 500 | или | менее 50 000 | Отсрочка введения |

■ Цитарабин (цитозина арабинозид, ARA-C)

Алексан (Alexan)

Ebewe Р-р для инъекций: флаконы 40 мг/2 мл, 100 мг/5 мл, 500 мг/10 мл и 1 г/20 мл

Цитарабин (Cytarabine)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: ампулы и флаконы 100 мг

Цитозар (Cytosar)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 100, 500 и 1000 мг

Цитостадин (Cytostadin)

Thymoorgan 2 % р-р для инъекций: флаконы 2 и 5 мл
5 % р-р для инъекций: флаконы 20 и 80 мл

Ингибирует ДНК-полимеразу и синтез ДНК, эффективен в S-фазу клеточного цикла и блокирует переход клеток из G₁ фазы в S. Оказывает также иммуносупрессивное действие.

Показания

Острый миело- и лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, миелодиспластический синдром, карциноматозный менингит, острый нейрорлейкоз у детей и взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность, аплазия костного мозга, недостаточность функции почек и печени.

Не применяют при острых инфекциях, а также после проведения лучевой и химиотерапии.

Не назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, мегалобластная анемия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, стоматит, эзофагит, проктит, диарея, кровотечение из ЖКТ, нарушение функции печени, *редко* — панкреатит (особенно после применения **аспарагиназы**).

Со стороны нервной системы: головная боль, тревога, нарушение функции ЦНС; описаны единичные случаи периферической нейропатии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, отек легких.

Другие: гиперурикемия (для профилактики при-

меняют **аллопуринол**), нефропатия, паникулит, алопеция, тромбофлебит.

Специфический синдром включает лихорадку, миалгию, артралгию, сыпь и кератоконъюнктивит. Он развивается через 6–12 ч после инфузии препарата. Предварительное применение **глюкокортикоидов** может предотвратить развитие синдрома. После купирования симптоматики специфического «цитарабинового» синдрома лечение можно продолжить.

Контроль

Общий анализ крови, функция печени и почек. При снижении числа тромбоцитов менее 50 000/мм³ и полиморфноядерных гранулоцитов менее 1000/мм³ лечение прекращают.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Обычная доза составляет по 200 мг/м²/сутки в виде непрерывной инфузии в течение 5 дней (суммарная доза составляет 1 г/м²). Курс лечения повторяют через каждые 2 недели.

Применение в высокодозовом режиме предусматривает введение по 3 г/м² через каждые 12 ч (в виде 75-минутных инфузий) в течение 1–6 суток.

В составе схем полихимиотерапии назначают обычно по 100 мг/м²/сутки в течение 7 дней.

Максимальная разовая доза — 3 г/м².

Подкожно ▶

Вводят по 10–25 мг/м² 2 раза в день в течение 14–21 суток.

Инtrateкально ▶

Вводят обычно по 30 мг/м² (от 5 до 75 мг/м²) через каждые 4 дня до нормализации анализа ликвора, после чего вводят еще 1 раз.

Профилактически при впервые выявленном лимфобластном лейкозе или с целью лечения нейрорлейкемии вводят детям цитарабин в дозе 30 мг/м² + солу-кортеф (**гидрокортизон Pfizer**) 15 мг/м² + **метотрексат** 12 мг/м².

■ Кладрибин (лейстатин)

Лейкладин (Leucladin)

Белмедпрепараты 0,1 % р-р для инъекций: флакон 10 мл

Аналог аденозина, проникает внутрь клеток, превращается в активный метаболит и ингибирует синтез и репарацию ДНК.

Оказывает также иммуносупрессивное действие.

Показания

Волосато-клеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы.

Применяют также при рецидивирующем и хроническом прогрессирующем рассеянном склерозе (в сочетании с базисной терапией).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение функции костного мозга, острые инфекционные заболевания.

Осторожно применяют при нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, развитие оппортунистических инфекций.

Со стороны ЖКТ: диспепсия, *редко* — нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия.

Другие: пневмонит, зуд, шелушение кожи, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови и общее состояние в первые 4-8 недель лечения.

Дозировка и применение**Парентерально ▶**

При волосато-клеточном лейкозе вводят внутривенно по 0,09–0,1 мг/кг/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение 7 суток, при хроническом лимфолейкозе и неходжкинских лимфомах — по 0,09–0,1 мг/кг/сутки (вводят в течение 2 ч) 5 суток подряд, всего 1–6 курсов с интервалами 28 дней.

В качестве раствора для разведения не следует использовать 5 % раствор глюкозы.

При рецидивирующем течении рассеянного склероза вводят подкожно по 0,07–0,09 мг/кг 1 раз в день в течение 5 суток, всего от 1 до 6 курсов с интервалом 28 дней.

При хроническом прогрессирующем течении вводят внутривенно капельно в дозе 0,09 мг/кг/сут с интервалом 28 дней.

■ Флударабин**Веро-флударабин (Vero-fludarabine)**

Верофарм

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 50 мг

Флудара (Fludara)

Schering

Таблетки 10 мг
Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 50 мг

Флударабел (Fludarabel)

Белмедпрепараты

Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 50 мг

Фторированный нуклеотидный аналог противовирусного средства видарабина, в организме быстро (в течение нескольких минут) метаболизируется до активного соединения, которое угнетает синтез ДНК и белка.

Показания

В-клеточный хронический лимфолейкоз (при неэффективности первоначального лечения алкилирующими средствами), неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности.

Описано также применение при нелимфоцитарном лейкозе, грибковидном микозе, волосатоклеточном лейкозе и лимфогранулематозе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемолитическая анемия (в фазе декомпенсации).

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: угнетение функции костного мозга, иммунодефицит, развитие оппортунистических инфекций, гемолитическая анемия.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, *редко* — стоматит.

Со стороны нервной системы: слабость, усталость, *редко* — агитация, возбуждение, спутанность сознания, периферическая нейропатия, *в единичных случаях* — неврит зрительного нерва. При применении высоких доз (96 мг/м²/сутки) описаны смертельные случаи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, *в единичных случаях* — сердечная недостаточность, сердечная аритмия.

Другие: пневмония, одышка, кашель, аллергические реакции (вплоть до развития синдрома Стивенса-Джонсона и синдрома Лайелла).

Контроль

Общий анализ крови.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Начинают по 40 мг/м² ежедневно в течение 5 суток, затем курс повторяют через 28 дней (всего проводят 6 циклов).

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 30 мин) по 25 мг/м²/сутки ежедневно в течение 5 дней, затем повторяют курс через 28 дней. При хроническом лимфолейкозе про-

водят лечение до максимального эффекта (обычно 6 курсов), при неходжкинской лимфоме — до достижения полной или частичной ремиссии (обычно 8 курсов).

При нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–70 мл/мин) дозу снижают на 50 %.

■ Гидроксикарбамид (гидроксимочевина)

Гидреа (Hydrea)

Bristol-Myers Squibb Капсулы 500 мг

Гидроксикарбамид (Hydroxycarbamide)

Многие производители Капсулы 500 мг

Гидроксиуреа (Hydroxyurea)

Многие производители Капсулы 500 мг

Точный механизм действия неизвестен. Полагают, что гидроксикарбамид нарушает синтез ДНК без влияния на синтез РНК и белков. Обсуждается влияние на систему рибонуклеотидредуктазы в качестве селективного антиметаболита и нарушение вовлечения тимидина в ДНК. Кроме того, повышает чувствительность опухолей к лучевой терапии.

Показания

Хронический и острый миелолейкоз, эритремия, полицитемия, тромбоцитоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), меланома, злокачественные опухоли головы и шеи, опухоли мозга (в педиатрии).

Описано применение при псориазе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение кроветворения (число лейкоцитов менее 3000/мм³, тромбоцитов менее 100 000/мм³, значительная анемия). Осторожно назначают пожилым (может потребоваться снижение дозы).

Не применяют во время беременности и в период лактации. Режим дозирования у детей не установлен.

Побочные действия

Обратимая гипоплазия костного мозга, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, изъязвление слизистой ЖКТ, дезориентация, галлюцинации, нарушение функции почечных канальцев с повышением концентрации мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, алопеция.

При одновременном применении лучевой терапии описано обострение эритемы.

Контроль

Общий анализ крови, уровень мочевой кислоты, креатинина, трансаминаз. При снижении числа лейкоцитов менее 2500/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³ лечение прекращают. При развитии анемии прекра-

щать прием препарата не следует (проводят заместительные гемотрансфузии). Так как угнетение функции костного мозга происходит быстро, обычно достаточен пропуск одного или нескольких приемов.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Лечение обычно курсовое. Применяют прерывистый прием препарата (по 80 мг/кг 1 раз в 3 дня), обычно для лечения солидных опухолей (в комбинации с лучевой терапией), или продолжительный прием. Длительность применения для оценки эффекта — 6 недель. Дозы для продолжительного приема:

- ✓ при миелолейкозе и тромбоцитозе — начальная доза составляет 20–40 мг/кг/сутки, затем 10–30 мг/кг/сутки, при обострении — 25–60 мг/кг/сутки;
- ✓ при миелофиброзе — начальная доза 5 мг/кг/сутки, поддерживающая — 10 мг/кг/сутки;
- ✓ при эритремии — во время обострения назначают 15–20 мг/кг/сутки, поддерживающая доза — 10 мг/кг/сутки;
- ✓ при раке и меланоме — 20–30 мг/кг/сутки.

Противоопухолевые антибиотики

Цитотоксические средства, полученные путем микробной ферментации, называют противоопухолевыми антибиотиками.

■ Дактиномицин (актиномицин D)

Космеген (Cosmegen)

Merck Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 0,5 мг

Структурно отличается от антрациклиновых антибиотиков, непосредственно связывается с ДНК и нарушает синтез РНК и белка. Оказывает также антибактериальное и противогрибковое действие.

Показания

Саркомы (саркома Юинга, рабдомиосаркома, гроздевидная саркома), хорионкарцинома, опухоль Вильмса, нейробластома, меланома, рак яичек, рак матки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые инфекции (особенно ветряная оспа и опоясывающий герпес).

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 1 года.

Побочные действия

Тошнота, рвота, вялость, усталость, лихорадка, миалгия, диспепсия, изъязвление ЖКТ, токсический гепатит, асцит, угнетение функции костного мозга (в

т. ч. апластическая анемия; обычно через 10 суток после начала лечения), гипокальциемия, алопеция, поражение кожи, некроз мягких тканей (при экстравазации препарата).

При одновременном применении лучевой терапии возможно развитие эритемы, повышается риск угнетения функции костного мозга и желудочно-кишечных расстройств (особенно в первые 2 месяца после проведения лучевой терапии).

Дактиномицин является канцерогеном.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в день.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Обычная доза составляет по 0,5 мг 1 раз в день (детям — по 0,015 мг/кг/сутки) в течение не более 5 суток. Повторный курс назначают не ранее чем через 3 недели (в зависимости от уменьшения признаков токсичности).

Дозировку в составе схем полихимиотерапии см. таблицу 98–6 на стр. 821–834.

При перфузии изолированной нижней конечности или области таза вводят в дозе 0,05 мг/кг, верхней конечности — 0,035 мг/кг. При ожирении используют более низкие дозы.

■ Даунорубицин

Даунорубицин (Daunorubicin)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 20 и 40 мг 0,5 % р-р для инъекций: флаконы 4 и 8 мл |
|-----------------------------|--|

Рубомицин (Rubomycin)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флакон 20 мг |
|-----------------------------|--|

Природный антрациклиновый антибиотик.

Показания

Острый лимфо- и миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), лимфосаркома, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная), саркома Юинга, опухоль Вильямса, нейробластомы, солидные опухоли.

Противопоказания

Гиперчувствительность, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Угнетение функции костного мозга, панцитопения, сердечная аритмия, сердечная недостаточность, тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, алопеция (после окончания лечения нередко воло-

сы на голове восстанавливаются), аменорея, азооспермия, гиперурикемия (для снижения ее выраженности назначают **аллопуринол**).

При экстравазации возможно развитие некроза тканей.

Контроль

Общий анализ крови, ЭКГ и эхокардиографический контроль.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Обычная доза составляет по 30–60 мг/м² 1 раз в день в течение 2–3 суток или 20–40 мг/м² 1 раз в день в течение 5 суток. Курс лечения повторяют через каждые 1–2 недели. Курсовая доза не должна превышать 600 мг/м².

Возможно однократное введение в дозе 180 мг/м², повторный курс при этом проводят не ранее 1 месяца.

Даунозом (Daunoxome)

| | |
|---------------|------------------------------------|
| <i>Diatos</i> | Р-р для инфузии 50 мг/флакон 25 мл |
|---------------|------------------------------------|

Особая лекарственная форма даунорубицина — инкапсулирована в липосомы. Направленный транспорт активного вещества в солидные опухоли связан с повышенной проницаемостью сосудов опухоли. Везикулы даунозома проникают в опухоль, где высвобождают активное вещество.

Показания

Саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей и пожилых не установлена.

Побочные действия

См. выше, однако встречаются реже. Проявлений кардиотоксичности при применении даунозома не отмечено.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Начальная доза — по 40 мг/м² 1 раз в 2 недели (вводят в течение 1 ч), дальнейшую дозу устанавливают индивидуально. Лечение проводят до получения клинического эффекта и продолжают, пока есть эффект.

При нарушении функции почек и печени дозу снижают.

■ Доксорубицин (адриамицин)

Адриабластин (Adriablastin)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Доксорубифер (Doxorubicin)

Ферейн Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 мг

Доксорубицин (Doxorubicin)

*Многие
производители* Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Растоцин (Rastocin)

Pliva Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 мг

Синдроксоцин (Sindroxocin)

Actavis Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Природный антрациклиновый антибиотик.

Показания

Острый лимфо- и миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, опухоль Вильмса, нейробластома, ретинобластома, саркомы (матки, мягких тканей, остеогенная, Юинга, рабдомиосаркома), рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак мочевого пузыря (системно и внутривезикулярно), рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный).

Не отмечено эффекта при меланоме, почечно-клеточной карциноме, колоректальном раке, опухолях ЦНС и метастазах в ЦНС.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение костного мозга, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение функции печени, почек, острый гепатит, язвенная болезнь, осложнившаяся кровотечением.

Не назначают доксорубицин после введения кумулятивной дозы даунорубина. После проведения химиотерапии другими препаратами не следует назначать доксорубицин в течение 1 месяца.

Не применяют во время беременности и в период лактации. У детей выше риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (особенно у девочек).

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения и анемия (обычно через 5 суток после применения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца, снижение АД, сердечная аритмия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность. Отмечена кумулятивная токсичность (в дозе менее 450 мг/м² риск развития кардиотоксичности

составляет менее 5 %). Для снижения кардиотоксичности применяют **дексразоксан** (см. стр. 890).

Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, воспаление слизистой и изъязвление толстой кишки. Мукозит развивается обычно через 5 суток после введения препарата и может привести к тяжелому кровотечению и инфекции.

Со стороны кожи: поверхностные эритемы, целлюлит, алопеция, гиперпигментация ногтей пластинок, онихолизис.

Другие: гиперурикемия, конъюнктивит, слезотечение, лихорадка, озноб, аллергические реакции. Реакции на введение обычно развиваются после 1-й инъекции и не развиваются позднее, если их развитие не было отмечено при первом введении.

При введении в вену может отмечаться флебосклероз, при экстравазации — некроз тканей.

Контроль

Общий анализ крови, функция печени, почек, сердечно-сосудистой системы. При снижении числа лейкоцитов менее 3300/мм³ и тромбоцитов менее 100 000/мм³ дозу снижают на 50 %, при повышении уровня билирубина в 2–3 раза дозу снижают на 50–75 % соответственно.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в течение 3–5 мин или в виде непрерывной 24-часовой инфузии по 25–75 мг/м² 1 раз в 3–4 недели, или по 20–30 мг/м² 1 раз в день в течение 3 суток через каждые 3–4 недели (эту схему рекомендуют применять у детей), или 75–90 мг/м² в виде непрерывной 96-часовой инфузии, или по 20 мг/м² 1 раз в неделю.

Более интенсивные курсы: по 80–90 мг/м²/сутки 2 дня подряд, или по 20 мг/м²/сутки ежедневно в течение 1 недели.

Максимальная кумулятивная доза не должна превышать 550 мг/м².

Возможно также внутриаартериальное введение (при регионарной перфузии).

Внутрипузырно ▶

Вводят по 30–50 мг с интервалом от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц.

Липосомная форма ▶

Особая лекарственная форма доксорубина — инкапсуляция в липосомы. Направленный транспорт активного вещества в солидные опухоли связан с повышенной проницаемостью сосудов опухоли. Коммерческие препараты и показания к применению липосомных препаратов доксорубина см. таблицу 98–12. Дозировку и применение см. специальную литературу.

■ Идарубицин

Заведос (Zavedos)

Pfizer Капсулы 5, 10 и 25 мг
Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 5 мг

Таблица 98–12. Липосомные препараты доксорубина

| Препарат, производитель | Форма выпуска | Показания |
|--|---|--|
| Келикс (Caelyx) <i>Schering-Plough</i> | Концентрат для инфузии 2 мг/мл: флаконы 10 и 25 мл | Метастатический рак молочной железы, запущенный рак яичников (при неэффективности препаратов платины), саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная), прогрессирующая миеломная болезнь (в комбинации с бортезомибом) |
| Миоцет (Myocet) <i>Zeneus</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 мг | Метастатический рак молочной железы (в комбинации с циклофосфамидом) |

Рубида (Rubida)

Верофарм Капсулы 5 и 10 мг
0,1 % р-р для инъекций: флаконы 5 и 10 мл

Синтетический антрациклиновый антибиотик, обладает высокой липофильностью и лучше захватывается тканями (по сравнению с другими антрациклинами).

Показания

Острый нелимфобластный или миелобластный лейкоз у взрослых (препарат 1-го ряда для индукции ремиссии, а также при рецидивах или в резистентных случаях), острый лимфобластный лейкоз у взрослых и детей (препарат 2-го ряда); рак молочной железы (не является препаратом 1-го ряда).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к другим антрациклинам), угнетение функции костного мозга, нарушение функции сердечно-сосудистой системы.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия. Описаны смертельные случаи вследствие развившейся оппортунистической инфекции и кровотечений.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, эзофагит, диарея, повышение активности в крови печеночных ферментов, повышение концентрации в крови билирубина.

Другие: кровоточивость, гиперурикемия, жар, озноб, алоpecia, шелушение кожи, кожная сыпь.

При введении в вену может отмечаться флебосклероз, при экстравазации — некроз тканей.

Контроль

Общий анализ крови, ЭКГ и эхокардиография.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают взрослым по 30 мг/м² 1 раз в день в течение 3 суток.

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 5–10 мин): при острых нелимфобластных лейкозах (только взрослым) по 12 мг/м² 1 раз в день в течение 3 суток (в комбинации с **цитарабином**) или по 8 мг/м² 1 раз в день в течение 5 суток (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами).

При остром лимфобластном лейкозе (не является препаратом 1-го ряда) назначают в виде монотерапии по 12 мг/м² (взрослым) или по 10 мг/м² (детям) 1 раз в день в течение 3 суток.

■ Эпирубицин**Веро-эпирубицин (Vero-epirubicin)**

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Фарморубицин (Farmorubicin)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Эпилем (Epilem)

Lemery Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

Эпирубицин (Epirubicin)

Ebewe 0,2 % концентрат для инфузии:
флаконы 5, 25 и 50 мл

Эписиндан (Epi-sindan)

Sindan Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 10 и 50 мг

В меньшей степени, чем доксорубин, оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Показания

Лейкозы, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, нейробластома, рак яичников, рак молочной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, бронхогенный рак, саркома мягких тканей, остеогенная саркома.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение функции печени, применение в прошлом кумулятивных доз антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия.

Со стороны ЖКТ: стоматит, тошнота, рвота, диарея, повышение активности в крови печеночных ферментов.

Другие: гиперурикемия, алопеция.

При введении в вену может отмечаться флебосклероз, при экстравазации — некроз тканей.

Контроль

Общий анализ крови, ЭКГ и эхокардиография, функция печени.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в течение 3–5 мин взрослым по 60–90 мг/м² 1 раз в 21 день. При исходном нарушении функции костного мозга дозу снижают до 60–75 мг/м² и вводят ее в течение 3 суток.

Общая курсовая доза не должна превышать 1 г/м².

■ Митоксантрон

Митоксантрон (Mitoxantrone)

Многие производители Р-р для инъекций: флаконы 10, 20, 25 и 30 мг

Онкотрон (Oncotrone)

Baxter 0,2 % р-р для инъекций: флаконы 5, 10, 12,5 и 15 мл

Синтетический антрациклиновый антибиотик, близок по строению к доксорубину. Активен в отношении как быстро растущих, так и медленно растущих опухолей.

Показания

Острый нелимфобластный лейкоз у взрослых (который плохо поддается лечению обычными средствами), лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, рак молочной железы (распространенный или метастатический), рак печени, рак предстательной железы (запущенный гормонорезистентный).

Изучается эффективность митоксантрона при

раке легкого, яичников (интраперитонеальное применение) и желудка.

Применяют также для лечения рассеянного склероза.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения и тромбоцитопения (максимально через 10 суток), *редко* — анемия. Описано развитие аплазии костного мозга, которая не поддается лечению лейкоцитарными гемопозитинами.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота (у 50 % пациентов), отсутствие аппетита, диарея, боли в животе, *редко* — стоматит, повышение активности в крови печеночных ферментов, кровотечение из ЖКТ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, изменения на ЭКГ, *редко* — сердечная недостаточность.

Другие: усталость, слабость, аменорея, одышка, синее-зеленое окрашивание мочи, повышение концентрации в крови мочевины и креатинина, алопеция, аллергические реакции.

При введении в вену может отмечаться флебосклероз, при экстравазации — некроз тканей.

Контроль

Общий анализ крови, при введении суммарной дозы более 100 мг/м² или после применения доксорубина (в дозе более 350 мг/м²) — функциональное состояние сердца.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Обычно вводят медленно (в течение 10–30 мин) в разведении (в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы) по 14 мг/м² (при применении в виде монотерапии) или по 8–12 мг/м² (в составе комбинированной терапии) 1 раз в 3–4 недели.

Интенсивный курс при остром миелобластном лейкозе предусматривает введение по 10–12 мг/м²/сутки в течение 2–3 суток (например, в комбинации с **цитарабином**).

Общая курсовая доза митоксантрона не должна превышать 160 мг/м².

Коррекцию дозы митоксантрона в зависимости от реакции кровотока на предыдущий курс лечения см. таблицу 98–13.

При рассеянном склерозе вводят в дозе 5 или 12 мг/м² 1 раз в 3 месяца не более 8 раз (из-за потенциальной кардиотоксичности).

Таблица 98–13. Коррекция дозы митоксантрона в зависимости от реакции кроветворения на предыдущий курс лечения

| Самые низкие значения | | Срок восстановления кроветворения | Изменение дозы |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Лейкоцитов/мм ³ | и/или Тромбоцитов/мм ³ | | |
| более 1500 | более 50 000 | не более 21 суток | Повтор дозы или повышение ее на 2 мг/м ² |
| более 1500 | более 50 000 | более 21 суток | Повтор дозы после восстановления картины периферической крови |
| менее 1500 | менее 50 000 | - | Дозу снижают на 2 мг/м ² и вводят после восстановления картины периферической крови |
| менее 1000 | менее 25 000 | - | Дозу снижают на 4 мг/м ² и вводят после восстановления картины периферической крови |

■ Блеомицин

Бленамакс (Blenamax)

Teva Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 15 мг (15 МЕ)

Блеомицетин (Bleomycetin)

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций: ампула 5 мг

Блеоцин (Bleocin)

Iskra Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 15 мг (15 МЕ)

Смесь цитотоксических гликопептидных антибиотиков, нарушает синтез ДНК и, в меньшей степени, РНК и белка. При внутривенном введении действует как склерозирующее средство.

Показания

Плоскоклеточный рак кожи, злокачественные новообразования головы и шеи (рак ротовой полости, языка и губ, рак глотки и гортани), рак шейки матки и влагалища, хорионкарцинома, ретикулосаркома, лимфосаркома, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, глиома, герминогенные опухоли яичек и яичников, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная).

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы и легких, выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 25 мл/мин) и печени.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность назначения детям не установлена.

Побочные действия

Со стороны органов дыхания: интерстициальная пневмония, фиброз легких (при кумулятивной

дозе более 300 мг). У 1 % пациентов развивается неспецифический пневмонит и фиброз, которые приводят к смерти.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, снижение аппетита, диарея, стоматит, нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: лейкопения.

Другие: олигурия, дизурия, аменорея и азооспермия, аллергические реакции. Тяжелые реакции гиперчувствительности встречаются у 1 % пациентов с лимфомами.

Контроль

Рентгенография легких, функция печени и почек.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно по 10–30 мг/м² от 1 раза в 4 недели до ежедневного введения в течение 3–5 суток (в зависимости от состояния пациента). При длительном применении дозу снижают до 5 мг/м² через каждые 2 недели. Для поддерживающего лечения назначают по 15 мг 1 раз в неделю не более 10 введений.

Из-за высокого риска развития тяжелых реакций гиперчувствительности у больных с лимфомами доза для первых введений составляет не более 2 мг.

Курсовая доза не должна превышать 300 мг.

Внутриартериально вводят по 5–15 мг.

Интраплеврально ▶

При неопластическом плеврите вводят 60 мг в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

■ Митомицин

Веро-митомицин (Vero-mitomycin)

Верофарм Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 2, 10 и 20 мг

Митомицин-С (Mitomycin-C)

Kyowa Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 2, 10 и 20 мг

Мутамицин (Mutamycin)

Bristol-Myers Порошок лиоф. для инъекций:
Squibb флаконы 5, 20 и 40 мг

Натуральный антибиотик, селективно подавляет синтез ДНК, в высокой дозе блокирует также синтез РНК и белка.

Показания

Рак шейки матки, распространенный рак пищевода, желудка и поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легких (немелкоклеточный), поверхностный рак мочевого пузыря (для внутривезикулярного введения).

Для первичного лечения не назначают в виде монотерапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тромбоцитопения, коагулопатия, геморрагический диатез.

Не применяют во время беременности.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения (отсроченная, связанная с кумуляцией дозы), гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: одышка, сухой кашель, синдром острого повреждения легких, фиброз легких.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, стоматит.

Другие: повышение температуры тела, алоpecia, повышение концентрации креатинина в крови, гемолитико-уремический синдром (возможно, смертельный).

При экстравазации возможно развитие некроза тканей.

Контроль

Общий анализ крови во время лечения и еще в течение 7 недель после его окончания.

Дозировка и применение**Внутривенно ▶**

Вводят 20 мг/м² однократно или в течение 10 суток по схеме: по 2 мг/м² 5 дней подряд с двухдневным перерывом. Введение дозы более 20 мг/м² не повышает эффективности, но усиливает токсичность. Курс повторяют не ранее, чем через 6–8 недель (в зависимости от срока восстановления кроветворения). Не вводят повторно, пока число лейкоцитов не станет не менее 4000/мм³ и/или тромбоцитов не менее 100 000/мм³. Может потребоваться изменение дозы (см. таблицу 98–14). Дозу меняют также при применении митомицина в составе комбинированной терапии.

При продолжающемся прогрессировании заболевания после 2-х введений препарат отменяют.

Таблица 98–14. Изменение дозы митомицина в зависимости от степени угнетения функции костного мозга

| Самые низкие значения после применения митомицина | | % первоначальной дозы |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Лейкоцитов/мм ³ | Тромбоцитов/мм ³ | |
| более 4000 | более 100 000 | 100 |
| 3000–3999 | 75 000–99 999 | 100 |
| 2000–2999 | 25 000–74 999 | 70 |
| менее 2000 | менее 25 000 | 50 |

Антимикротубулиновые средства**Алкалоиды барвинка****■ Винбластин****Винбластин (Vinblastin)**

Многие производители Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 5 и 10 мг

Цитобластин (Cytoblastin)

Cipla Р-р для инъекций 10 мг/флакон
10 мл

Алкалоид барвинка розового, денатурирует тубулин и останавливает митотическое деление в метафазе. Описана обратимость противоопухолевого эффекта после назначения глутаминовой кислоты и триптофана.

Показания

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина; в виде моно- и комбинированной терапии), лимфо- и ретикулосаркома, хронический лейкоз, герминогенные опухоли яичек и яичников, миеломная болезнь, хорионкарцинома (устойчивая к другому лечению), саркома Капоши, рак почки, рак мочевого пузыря, нейробластома, рак носоглотки, рак легкого, рак молочной железы (устойчивый к другому лечению).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не применяют при острых инфекционных заболеваниях и угнетении костного мозга. Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Не назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, геморрагический энтероколит, стоматит, изъязвление слизистой ЖКТ, кишечное кровотечение.

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, кровотечения.

Со стороны нервной системы: парестезии, угнетение глубоких сухожильных рефлексов, периферический неврит, депрессия, головная боль, судороги. Нейропатия встречается реже, чем при применении винкристина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, развитие инфаркта миокарда, нарушение мозгового кровообращения, обострение болезни Рейно.

Со стороны органов дыхания: одышка, бронхоспазм (чаще при комбинации с **МИТОМИЦИНОМ**).

Другие: алопеция, аменорея или азооспермия, крапивница.

Контроль

Общий анализ крови. При снижении числа лейкоцитов менее 3000/мм³ препарат на время отменяют и назначают антибактериальную терапию.

Дозировка и применение

|| Внимание! Винбластин не вводят интратекально.

Внутривенно ►

Вводят струйно или капельно по 100 мкг/кг (или 3,7 мг/м²) 1 раз в неделю. Если в течение недели содержание лейкоцитов не снижается менее 2000/мм³, следующую дозу повышают на 50 мкг/кг (или 1,8 мг/м²). Максимальная разовая доза составляет 500 мкг/кг, или 18,5 мг/м² (в среднем 5,5–7,4 мг/м²). После достижения видимого регресса опухоли или развития лейкопении переходят на поддерживающее лечение. Дозу для поддерживающего лечения снижают по той же схеме, как ее повышали. Не вводят следующую дозу, пока число лейкоцитов станет не менее 4000/мм³. Длительность поддерживающего лечения подбирают индивидуально.

В составе схем полихимиотерапии доза винбластина составляет:

- ✓ 4–6 мг/м² однократно или дважды с интервалом 1 неделя;
- ✓ 3 мг/м²/сутки в виде непрерывной инфузии в течение 5 суток;
- ✓ по 1,6 мг/м²/сутки в течение 3 суток.

Детям назначают по 75 мкг/кг или 2,5 мг/м² 1 раз в неделю (если число лейкоцитов нормализуется в течение недели) с еженедельным повышением дозы на 1,25 мг/м². Максимальная разовая доза — 12,5 мг/м².

■ Винкристин

Веро-винкристин (Vero-vincristinum)

Верофарм Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл

Винкристин (Vincristine)

Многие производители Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл
Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 1 мг

Цитокристин (Cytocristin)

Cipla Р-р для инъекций 1 мг/ампула 1 мл

Алкалоид барвинка розового, действует подобно винбластину: денатурирует тубулин и останавливает митотическое деление в метафазе.

Показания

Острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, саркомы (костей и мягких тканей, матки, рабдомиосаркома, Юинга, саркома Капоши), нейробластома, ретинобластома, рак молочной железы, рак легких (мелкоклеточный), меланома, эпителиома, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, опухоль Вильмса, рак шейки матки, герминогенные опухоли яичка и яичника, хорионкарцинома, эпендимома, менингиома.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при неэффективности других, менее токсических средств, и спленэктомии).

Применяют также при неопластическом плеврите.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженная лейкопения, заболевания нервной системы. Не применяют при острых инфекционных заболеваниях.

Осторожно назначают при подагре, нарушении функции печени, нефропатии и после проведения лучевой терапии.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нейропатия, периферический неврит, депрессия, головная боль, судороги, атаксия, диплопия, птоз, галлюцинации, расстройства сна.

Со стороны выделительной системы: полиурия, дизурия, атония мочевого пузыря, отеки, нефропатия.

Со стороны органов дыхания: одышка, бронхоспазм.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, паралитическая кишечная непроходимость (особенно у детей).

Другие: алопеция, отеки, повышение АД, крапивница.

Контроль

Общий анализ крови. При снижении числа лейкоцитов менее 3000/мм³ препарат на время отменяют и назначают антибактериальную терапию.

Дозировка и применение

|| Внимание! Винкристин не вводят интратекально.

Внутривенно ▶

Вводят по 1,4–2 мг/м² (максимально 2 мг) 1 раз в неделю (у детей с массой тела менее 10 кг начальная доза составляет 0,05 мг/кг). В составе схем полихимиотерапии возможно изменение доз.

При нарушении функции печени дозу снижают на 50 %.

Внутриплеврально ▶

Разовая доза составляет 1 мг.

■ Винорелбин**Велбин (Velbin)**

Actavis 1 % концентрат для инфузии:
флаконы 1 и 5 мл

Винельбин (Vinelbin)

Dabur 1 % концентрат для инфузии:
флакон 1 мл

Винкарельбин (Vincarelbina)

Teva 1 % концентрат для инфузии:
флаконы 1 и 5 мл

Винорелбин (Vinorelbina)

Medac 1 % концентрат для инфузии:
флакон 1 мл
5 % концентрат для инфузии:
флакон 5 мл

Маверекс (Maverex)

Верофарм 1 % концентрат для инфузии:
флаконы 1 и 5 мл

Навельбин (Navelbine)

Pierre Fabre Капсулы 20 и 30 мг
1 % концентрат для инфузии:
флакон 1 мл
5 % концентрат для инфузии:
флакон 5 мл

Полусинтетический алкалоид барвинка розового.

Показания

Рак легкого (немелкоклеточный; в виде монотерапии или в комбинации с **цисплатином**), рак молочной железы, рак яичников (при неэффективности цисплатина), лимфогранулематоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, угнетение функции костного мозга (число гранулоцитов менее 1000/мм³) выраженное нарушение функции печени. Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: гранулоцитопения (максимум через 7–10 суток), анемия. **Цисплатин** повышает риск и тяжесть гранулоцитопении.

Со стороны нервной системы: снижение глубоких рефлексов, *редко* — парестезии, повышенная утомляемость мышц нижних конечностей.

Со стороны органов дыхания: одышка, бронхоспазм (чаще при комбинации с **митомизином**), интерстициальный пневмонит.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, запор, *редко* — паралитическая кишечная непроходимость.

Другие: алопеция, боли в челюсти, флебит.

Контроль

Общий анализ крови.

Дозировка и применение

|| Внимание! Винорелбин не вводят интратекально.

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 15–20 мин) по 25–30 мг/м² 1 раз в неделю, дальнейшую дозу меняют в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга (см. таблицу 98–15).

При нарушении функции печени дозу снижают.

Внутрь ▶

При монотерапии рекомендуемая доза составляет 60 мг/м² 1 раз в неделю. После третьего приема дозу увеличивают до 80 мг/м² 1 раз в неделю (подробности см. специальную литературу).

Таблица 98–15. Изменение дозы винорелбина в зависимости от степени угнетения функции костного мозга

| Число нейтрофилов/ мм ³ в день введения | Доза, мг/м ² |
|---|--|
| не менее 1500 | 30 |
| 1000–1499 | 15 |
| менее 1000 | Не вводят; повторяют анализ через 1 неделю. Если 3 анализа не показывают восстановление кроветворения, винорелбин отменяют |

Токсоиды**■ Доцетаксел****Доцетаксел (Docetaxel)**

Filaxis 4 % концентрат для инфузии:
флаконы 0,5 и 2 мл

Доцетера (Docetera)

Eriochem 4 % концентрат для инфузии:
флаконы 0,5 и 2 мл

Таксотер (Taxotere)

Aventis Концентрат для инфузии:
флаконы 20 и 80 мг

Таутакс (Tautax)

Верофарм 2 % концентрат для инфузии:
флаконы 1, 2 и 4 мл

Полусинтетическое цитостатическое средство из группы токсоеидов, получают из игл европейского тиса.

Показания

Рак молочной железы (местно-распространенный или метастатический), рак легкого (немелкоклеточный, мелкоклеточный), рак яичников, рак желудка, рак предстательной железы (запущенный гормоно-резистентный; обычно в комбинации с **преднизолоном**, описана схема с **эстрамустином**).

Есть данные об эффективности препарата при раке поджелудочной железы и злокачественных опухолях головы и шеи.

Противопоказания

Гиперчувствительность, число нейтрофилов менее $1500/\text{мм}^3$.

Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Внимание! Отмечено повышение смертельных исходов после лечения доцетакселом у 2,4 % пациентов с нормальной функцией печени и 11 % пациентов с нарушением ее функции. Причиной смерти чаще всего был сепсис. У $1/2$ пациентов смерть наступила после проведения первого же цикла лечения.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей младше 16 лет не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, развитие оппортунистических инфекций.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор или диарея, *редко* — стоматит, повышение активности в крови печеночных трансаминаз и концентрации билирубина.

Со стороны нервной системы: парестезия, гиперестезия, боли.

Другие: алопеция, миалгия, артралгия, артериальная гипотензия, астения, задержка жидкости (за счет повышения проницаемости сосудов) и развитие отеков, кожная сыпь.

Включение в премедикацию глюкокортикоидов (назначают **дексаметазон** внутрь по 16 мг/сутки за 5 дней до начала лечения доцетакселом) приводит к уменьшению задержки жидкости и выраженности аллергических реакций.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 1 ч) в разведении 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы по 60–100 мг/м² 1 раз в 3 недели. Если при применении дозы 100 мг/м² отмечены выраженные побочные действия (нейтропения менее $500/\text{мм}^3$, тягелая нейтропения или выраженные кожные реакции), разовую дозу снижают до 75 мг/м². При необходимости разовую дозу можно уменьшить до 50 мг/м².

Если при применении дозы 60 мг/м² выраженной токсичности не отмечено, дозу можно увеличить.

■ Паклитаксел

Интаксел (Intaxel)

Dabur 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30, 100 и 260 мг

Митотакс (Mitotax)

Dr.Reddys 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30, 100, 250 и 300 мг

Паклитакс (Paclitax)

Cipla 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30, 100 и 260 мг

Паклитаксел (Paclitaxel)

Многие производители Концентрат для инфузии: флаконы 30, 100, 150, 210, 260 и 300

Паксен (Paxen)

Ivax 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30, 100, 150 и 300 мг

Синдаксел (Sindaxel)

Actavis 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30, 100, 150, 260 и 300 мг

Таксол (Taxol)

Bristol-Myers Squibb 0,6 % концентрат для инфузии: флаконы 30 и 100 мг

Натуральное цитостатическое средство из группы токсоедов, выделен из коры тихоокеанского тиса.

Показания

Распространенный рак яичников (препарат 1-го ряда, обычно в комбинации с **цисплатином** или **карбоплатином**), метастатический рак молочной железы (обычно в комбинации с **доксорубицином**), рак легкого (немелкоклеточный — препарат 2-го ряда), рак пищевода, саркома Капоши (ВИЧ-ассоциированная).

Изучается эффективность при распространенном раке головы и шеи, раке предстательной железы (устойчивого к гормонотерапии), неходжкинских лимфомах и мелкоклеточном раке легких.

Противопоказания

Гиперчувствительность, число нейтрофилов менее $1500/\text{мм}^3$ (у пациентов с ВИЧ-ассоциированной саркомой Капоши менее $1000/\text{мм}^3$).

Осторожно назначают при нарушении функции печени, сердечно-сосудистых заболеваниях. Не назначают при острых инфекционных заболеваниях.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена (чаще встречается нейротоксичность).

Побочные действия

Со стороны системы крови: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, развитие оппортунистической инфекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, брадикардия, изменения на

ЭКГ, нарушение АВ проводимости, обморок, артериальная гипертензия, тромбоз сосудов верхних конечностей, тромбоз флебит.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги, нарушение зрения, энцефалопатия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, поражение слизистых, непроходимость кишечника, тромбоз брыжеечной артерии, *редко* — повышение активности в крови печеночных трансаминаз и концентрации билирубина.

Другие: алопеция, миалгия, артралгия, аллергические реакции, реакции в месте инъекции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Для предупреждения тяжелых реакций проводят премедикацию, которая включает:

- ✓ **дексаметазон** (20 мг внутрь за 12 и 6 ч до начала лечения),
- ✓ **дифенгидрамин** (димедрол) (50 мг внутривенно за 30–60 мин),
- ✓ **циметидин** (300 мг) или **ранитидин** (50 мг) внутривенно за 30–60 мин.

Вводят медленно (в течение 3 ч или в виде непрерывной 24-часовой инфузии) по 135–175 мг/м² 1 раз в 3 недели. При снижении числа нейтрофилов менее 1500/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³ повторное введение откладывают. При снижении числа нейтрофилов ниже 500/мм³ менее, чем за 7 суток или развитии инфекционных осложнений, а также при развитии нейропатии последующую дозу снижают на 20 %.

При комбинации с **цисплатином** или **доксорубицином** сначала вводят паклитаксел, затем цисплатин или доксорубицин.

При ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши вводят по 135 мг/м² 1 раз в 3 недели или по 100 мг/м² 1 раз в 2 недели.

Ингибиторы топоизомеразы

■ Иринотекан

Иринотекан (Irinotecan)

Filaxis 2 % концентрат для инфузии: флакон 5 мл

Иритен (Iriten)

Верофарм 2 % концентрат для инфузии: флаконы 2 и 5 мл

Ирнокам (Irnocam)

Dr. Reddys 2 % концентрат для инфузии: флаконы 2 и 5 мл

Кампто (Campto)

Pfizer Р-р для инфузии: флаконы 40 и 100 мг

Камптотекан (Camptotecan)

Teva 2 % концентрат для инфузии: флакон 5 мл

Производное камптотецина, подавляет активность клеточной топоизомеразы I, участвующей в синтезе ДНК.

Показания

Колоректальный рак (местно-распространенный или метастатический).

Есть данные об эффективности препарата при раке поджелудочной железы, раке желудка, раке легкого (мелкоклеточном) и раке шейки матки.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение кроветворения, повышение билирубина в крови в 1,5 раза и более, воспалительные и обструктивные заболевания кишечника.

Осторожно назначают пациентам старше 65 лет. Не назначают после проведения лучевой терапии.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Описаны смертельные случаи вследствие угнетения функции костного мозга.

Со стороны ЖКТ: диарея (у 87 % пациентов, развивается позже 24 ч, обычно через 5 суток; для ее купирования назначают **лоперамид** по 2 мг через каждые 2 ч), тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, запор.

Холинергический синдром (ранняя диарея, боли в животе, потливость, слезо- и слюнотечение) развивается обычно в течение первых 24 ч после введения (отмечен у 83 % пациентов) и купируется введением **атропина** в дозе 0,25 мг подкожно.

Со стороны нервной системы: судороги, парестезия, астения.

Другие: ортостатическая гипотензия, алопеция, лихорадка, одышка, кожная сыпь, реакции в месте инъекции.

Контроль

Общий анализ крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

За 30 мин до введения иринотекана вводят противорвотные средства, например, **дексаметазон** + **антагонисты 5-HT₂ рецепторов** (см. стр. 112).

Иринотекан вводят медленно (в течение 30–90 мин) по 350 мг/м² 1 раз в 3 недели, в случае развития выраженного угнетения кроветворения (число нейтрофилов менее 500/мм³ с лихорадкой) разовую дозу снижают до 300 мг/м², при повторном возникновении указанных осложнений — до 250 мг/м².

Другой режим предусматривает введение по 125 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем

делают перерыв 2 недели. В зависимости от переносимости разовую дозу для следующего курса увеличивают или снижают на 25–50 мг/м² (максимальная доза — 150 мг/м², минимальная — 50 мг/м²). При выраженном угнетении функции костного мозга (число гранулоцитов менее 1500/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³) или выраженной диарее введение препарата откладывают на 1 неделю. При сохраняющихся признаках токсичности более 2 недель препарат отменяют.

При комбинации с **фторурацилом/лейковорином** доза иринотекана составляет 80 мг/м² при еженедельном введении, 180 мг/м² — при введении 1 раз в 2 недели и 200–250 мг/м² — 1 раз в 3 недели.

■ Топотекан

Гикамтин (Hycamtin)

Glaxo

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 4 мг

Полусинтетическое производное камптотецина, подавляет активность клеточной топоизомеразы I, участвующей в синтезе ДНК.

Показания

Рак яичников, рак легкого (мелкоклеточный) — препарат 2-го ряда.

Есть данные об эффективности при раке поджелудочной железы и немелкоклеточном раке легкого.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение функции костного мозга (число нейтрофилов менее 1500/мм³ и/или тромбоцитов не более 100 000/мм³), выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Со стороны системы крови: дозозависимые (не кумулятивные) нейтропения (возможно, с развитием лихорадки и сепсиса), лейкопения, тромбоцитопения и анемия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор, стоматит, боли в животе, анорексия, повышение концентрации билирубина в крови.

Другие: алопеция, отеки, головная боль, утомляемость, астения, недомогание, одышка.

Контроль

Общий анализ крови.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 30 мин) по 1,5 мг/м² ежедневно в течение 5 суток. Перерыв между курса-

ми составляет 3 недели. Минимальное количество курсов — 4. В случае развития выраженного угнетения кроветворения (число нейтрофилов менее 1000/мм³, тромбоцитов менее 100 000/мм³ и гемоглобина менее 90 г/л [после гемотрансфузии]) проведение очередного курса откладывают.

В случае выраженной нейтропении (число нейтрофилов ниже 500/мм³ за период не менее 7 суток или сочетание нейтропении с лихорадкой) разовую дозу снижают до 1,25 мг/м² и, далее, до 1 мг/м². Для поддержания интенсивности лечения применяют **гранулоцитарный колониестимулирующий фактор** (с 6-го дня, т. е. на следующий день после прекращения введения топотекана; см. стр. 363). При неэффективности лейкопэтинов дозу топотекана снижают. При необходимости снизить дозу менее 1 мг/м² препарат отменяют.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина 20–39 мл/мин) разовая доза составляет 0,75 мг/м². При клиренсе креатинина не менее 40 мл/мин коррекции дозы не требуется.

■ Тенипозид

Вумон (Vumon)

*Bristol-Myers
Squibb*

P-р для инъекций 100 мг/ампула
5 мл

Полусинтетическое производное эпиподофиллотоксина, непосредственно подавляет активность топоизомеразы II. В значительной степени связывается с белками плазмы; кроме того, метаболизируется при участии системы цитохрома P450 изофермента 3A4. Имеет сродство к поздней S и ранней G₂ фазе клеточного цикла.

Показания

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), острый лимфобластный лейкоз, рак мочевого пузыря, ретикулосаркома, рабдомиосаркома, нейробластома.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени и почек, выраженное угнетение кроветворения (количество лейкоцитов менее 3000/мм³, тромбоцитов менее 100 000/мм³).

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, стоматит, нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Больные синдромом Дауна особенно чувствительны к угнетению костного мозга (следует снизить дозу).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия.

Другие: алопеция, бронхоспазм, флебит в месте инъекции, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови, функции почек и печени.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 30–60 мин) взрослым по 40–80 мг/м² 1 раз в день в течение 5 суток с интервалом 10–14 суток, или по 60 мг/м² 1 раз в день в течение 6 суток с интервалом 3 недели, или по 100 мг/м² 1 раз в день в течение 3 суток с интервалом 3 недели.

При опухоли мозга доза составляет по 100–130 мг/м² 1 раз в неделю в течение 6–8 недель.

Детям назначают по 130–180 мг/м² 1 раз в неделю, или по 100 мг/м² 2 раза в неделю в течение 4 недель, или по 100–130 мг/м² через каждые 2 недели.

■ Этопозид

Вепезид (Vepesid)

Bristol-Myers Капсулы 50 и 100 мг
Squibb Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Ластет (Lastet)

Nippon Капсулы 25, 50 и 100 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Фитозид (Fytosid)

Dabur Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Цитопозид (Citoposide)

Cipla Капсулы 50 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Этопозид (Etiposide)

Многие производители Капсулы 50 мг
Р-р для инъекций 100 мг/ампула 5 мл

Полусинтетическое производное подофиллотоксина, непосредственно подавляет активность топоизомеразы II. В значительной степени связывается с белками плазмы; кроме того, метаболизируется при участии системы цитохрома P450 изофермента 3A4. Имеет сродство к G₂ фазе клеточного цикла.

Показания

Герминогенные опухоли, хорионкарцинома, рак яичек и яичников, рак легкого (мелкоклеточный, немелкоклеточный), рак молочной железы, рак желудка, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, саркома мягких тканей, остеосаркома, саркома Юинга, саркома Капоши, рабдомиосаркома, нейробластома, острый миелобластный лейкоз, мезотелиома.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к подофиллину), выраженное нарушение функции почек и печени, угнетение костного мозга.

Осторожно назначают при острых инфекционных заболеваниях и после проведения лучевой терапии.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 2 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения (максимально через 8–14 суток), тромбоцитопения (максимально через 11–17 суток), анемия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея, поражение печени.

Со стороны нервной системы: сонливость, повышенная утомляемость, поражение периферической нервной системы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия.

Другие: гиперурикемия, метаболический ацидоз (при применении высоких доз), алопеция (до 95 % пациентов), озноб, лихорадка, бронхоспазм, аменорея и азооспермия.

Контроль

Общий анализ крови, функция почек и печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 50 мг/м² 1 раз в день в течение 21 суток, затем на 28-й день. При необходимости курс лечения повторяют 4–6 раз.

Альтернативные схемы предусматривают прием по 50 мг/м² 2 раза в день в течение 2 недель с последующим 1–2-недельным перерывом или по 120–240 мг/м² ежедневно в течение 5 суток с интервалом между циклами 3–4 недели.

Цитотоксичность этопозидов в отношении ряда опухолей сохраняется при длительном воздействии низкой концентрации, что достигается длительным приемом препарата внутрь (преимущественно у пожилых пациентов с прогрессирующим раком легкого и молочной железы).

Парентерально ▶

Вводят капельно медленно (в течение 30–60 мин) по 50–150 мг/м² 1 раз в день в течение 3–5 суток; повторные курсы проводят с интервалом 3 недели.

В составе схем полихимиотерапии возможно применение других доз:

- ✓ 120–200 мг/м² однократно;
- ✓ по 200 мг/м²/сутки в виде непрерывной инфузии в течение 3 дней;
- ✓ по 60–125 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й день лечения; повторные курсы проводят после нормализации гематологических показателей;
- ✓ по 80 мг/м² 1 раз в 2 недели.

Ингибиторы протеинкиназ

■ Гефитиниб

Иресса (Iressa)

AstraZeneca Таблетки 250 мг

Селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, тормозит рост многих солидных опухолей, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток.

Показания

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины и доцетаксел.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, лучевой и лекарственной пневмонии, а также при повышении активности в крови печеночных трансаминаз.

Не применяют во время беременности и в период грудного вскармливания; пациенты детородного возраста еще в течение 3 месяцев после прекращения лечения должны использовать надежную контрацепцию. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Внимание! При применении гефитиниба описано развитие интерстициальной пневмонии с летальным исходом. При появлении одышки, кашля и лихорадки препарат следует немедленно отменить.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, анорексия, стоматит, дегидратация, повышение активности печеночных трансаминаз, *редко* — панкреатит.

Со стороны системы крови: гематурия и носовое кровотечение; *редко* — гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, блефарит, обратимая эрозия роговицы, нарушение роста ресниц.

Другие: астения, сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи на фоне эритемы, изменения ногтей, алоpecia, *редко* — аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз и мультиформная экссудативная эритема).

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение гефитиниба с индукторами изофермента СYP3A4 (*рифампицином, фенитоином, карбамазепином, барбитуратами, настоек зверобоя*) может снизить эффективность гефитиниба.

Одновременное назначение гефитиниба и *итраконазола* (ингибитора изофермента СYP3A4) приводит к увеличению концентрации гефитиниба, что может иметь клиническое значение.

Гефитиниб усиливает нейтропению, вызванную применением *винорелбина*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 250 мг 1 раз в сутки.

Нарушение функции почек и печени (в т. ч. вызванной метастатическим поражением) не требует коррекции дозы.

У пациентов с плохо купирующейся диареей или побочными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением приема в дозе 250 мг/сут.

■ Дазатиниб

Спрайсел (Sprycel)

Bristol-Myers Squibb

Таблетки 20, 50 и 70 мг

Ингибирует ряд опухолевых тирозинкиназ и подавляет рост клеточных линий хронического миелолейкоза и острого лимфобластного лейкоза с гиперэкспрессией BCR-ABL. В эксперименте показал способность преодолевать резистентность к *иматинибу*, связанную с мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных сигнальных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK) и гиперэкспрессией гена лекарственной полирезистентности.

Показания

Хронический миелолейкоз в хронической фазе или фазе акселерации, лимфоидный или миелоидный бластный криз при резистентности или непереносимости предыдущей терапии (включая *иматиниб*); острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при печеночной недостаточности.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, запор, боли в брюшной полости, воспаление слизистых оболочек, включая мукозит/стоматит, гастрит, колит, энтероколит, трещины в области анального отверстия, дисфагия, нарушения аппетита; *редко* — эзофагит, язвы верхних отделов ЖКТ, непроходимость кишечника, панкреатит, холецистит, гепатит, холестаза, повышение активности трансаминаз, уровня билирубина, асцит.

Со стороны кожи: поверхностные отеки, алоpecia, сухость кожи, угри, крапивница, дерматит (включая экзему), фотосенсибилизация, изменения ногтей,

нарушения пигментации; *редко* — кожные язвы, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, буллезный дерматоз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны дыхательной системы: легочные инфильтраты, пневмония, астма, отек легких, плевральный выпот, кашель, одышка; *редко* — бронхоспазм, острый респираторный дистресс-синдром, асфиксия.

Со стороны ЦНС: извращение вкуса, сонливость, обморок, тремор, судороги; *редко* — амнезия, нарушение мозгового кровообращения, переходящие ишемические нарушения, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, анемия, нейтропения; *редко* — снижение свертываемости, эритробластопения.

Со стороны костно-мышечной системы: миозит, мышечная слабость, мышечная скованность, увеличение активности креатинфосфокиназы; *редко* — тендинит, рабдомиолиз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, стенокардия, кардиомегалия, приливы жара, снижение или повышение АД; *редко* — перикардит, желудочковая тахикардия, острый коронарный синдром, повышение уровня тропонина, инфаркт миокарда, миокардит, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны мочеполовой системы: учащенное мочеиспускание, почечная недостаточность, гинекомастия; *редко* — протеинурия, нарушения менструального цикла, снижение либидо.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, сухость глаз, шум в ушах, головокружение.

Другие: слабость, энтероколит, герпетическая инфекция, гиперурикемия (синдром опухолевого лизиса); *редко* — сепсис (включая фатальный).

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы СYP3A4 (*кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин*) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения. В случае совместного применения дозу дазатиниба следует уменьшить на 20–40 мг/сут.

Индукторы СYP3A4 (*дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, трава зверобоя*) могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме (избегают одновременного назначения). Пациентам, которым назначены индукторы СYP3A4, следует назначать препараты с меньшей способностью индуцировать этот фермент.

Избегают одновременного применения дазатиниба и *антацидов*.

H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы могут уменьшать концентрацию дазатиниба (избегают одновременного применения).

Дозировка и применение

Внутрь ►

Рекомендуемая начальная доза при хронической фазе хронического миелолейкоза составляет 100 мг 1 раз в день утром или вечером независимо от приема пищи, в остальных случаях рекомендуемая доза — по 70 мг 2 раза в день.

При отсутствии гематологического или цитогенетического ответа возможно увеличение дозы до 140 мг 1 раз в день (при хронической фазе хронического миелолейкоза) или по 100 мг 2 раза в день (смотри специальную литературу).

■ Иматиниб

Гливек (Glivec)

Novartis

Таблетки 100 и 400 мг
Капсулы 50 и 100 мг

Ингибитор тирозинкиназы, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, позитивных по Vcr-Abl, а также молодых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и острым лимфобластном лейкозе.

Показания

- Хронический миелолейкоз в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе (при неудаче терапии интерфероном альфа).
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли ЖКТ у взрослых.
- Вновь диагностированная хроническая миелоидная лейкокемия.
- Хроническая миелоидная лейкокемия у детей.
- Впервые возникший острый лимфобластный лейкоз (с филадельфийской хромосомой; в сочетании с химиотерапией).
- Острый лимфобластный лейкоз в стадии рецидива или при стойкой толерантности к химиотерапии в виде монотерапии у взрослых.
- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генетической активацией рецептора тромбоцитарного фактора роста, у взрослых.
- Неоперабельные и/или метастатические дерматофибросаркомы.
- Гиперэозинофильный синдром и/или хроническая эозинофильная лейкокемия у взрослых.
- Системный мастоцитоз у взрослых при отсутствии D816V c-Kit мутаций или при отсутствии данных о мутационном статусе c-Kit.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей младше 3 лет.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, панцитопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, метеоризм, запор, сухость во рту, желтуха, повышение активности в крови печеночных ферментов и концентрации билирубина, *редко* — изъязвление слизистой, желудочно-кишечное кровотечение, гастроэзофагальный рефлюкс.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия, гипо- или гиперкалиемия, гипонатриемия, задержка жидкости, периферические отеки, плевральный выпот, асцит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение вкуса, парестезии, расстройство сна, обморок, периферическая нейропатия, гиперестезия, сонливость, мигрень, депрессия; описано развитие геморрагического инсульта.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, слезотечение, диплопия, сухость глаз, отечность век.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия, артериальная гипертензия или гипотензия, приливы, похолодание конечностей.

Другие: алопеция, миалгия и судороги мышц, затрудненное дыхание, кашель, кожные реакции, *редко* — почечная недостаточность, гинекомастия, отек мошонки, увеличение молочных желез.

Контроль

Общий анализ крови, функция печени, взвешивание.

Дозировка и применение**Внутрь**

В хроническую фазу хронического миелолейкоза назначают по 400 мг 1 раз в день, в фазу акселерации и при бластном кризе — 600 мг 1 раз в день. Препарат принимают до тех пор, пока сохраняется эффект. При отсутствии тяжелых побочных реакций, при прогрессировании заболевания или утрате эффективности дозу можно увеличить: при хроническом течении — до 600 мг/сутки, в фазе акселерации и при бластном кризе — до 800 мг/сутки.

При применении в хроническую фазу заболевания в случае снижения числа нейтрофилов менее $1000/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов менее $50\,000/\text{мм}^3$ препарат отменяют до восстановления числа нейтрофилов не менее $1500/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов не менее $75\,000/\text{мм}^3$. Лечение возобновляют в дозе 400 мг/сутки. В случае повторного выраженного угнетения кроветворения доза для повторного возобновления курса лечения составляет 300 мг/сутки.

При применении в фазе акселерации и при бластном кризе в случае снижения числа нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов менее $10\,000/\text{мм}^3$ препарат отменяют (следует исключить другие при-

чины угнетения кроветворения). Если угнетение кроветворения не связано с лейкозом, дозу препарата снижают до 400 мг/сутки, в случае сохраняющейся цитопении — до 300 мг/сутки. При сохранении цитопении, не связанной с лейкозом, свыше 4 недель препарат отменяют до восстановления числа нейтрофилов не менее $1000/\text{мм}^3$ и/или тромбоцитов не менее $20\,000/\text{мм}^3$, затем лечение возобновляют в дозе 300 мг/сутки.

Детям старше 3 лет с хронической фазой хронического миелолейкоза назначают 260 мг/м²/сут (не более 400 мг), в фазе акселерации — 340 мг/м²/сут (не более 600 мг).

При стромальных опухолях ЖКТ и миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут, при остром лимфобластном лейкозе с филадельфийской хромосомой — 600 мг/сут, при дерматофибросаркомах — 800 мг/сут.

При гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии назначают 400 мг/сут, у пациентов, у которых выявлен синтез киназ FIPILI – PDGFR α — 100 мг/сут, дозу увеличивают при отсутствии побочных эффектов и отсутствии эффекта от лечения.

При системном мастоцитозе рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут, при выявлении синтеза киназ FIPILI – PDGFR α — 100 мг/сут.

■ Нилотиниб**Тасигна (Tasigna)**

Novartis

Капсулы 200 мг

Ингибитор киназы BCR-ABL, таким образом, подавляет рост опухолей некоторых линий. В эксперименте показал способность преодолевать резистентность к иматинибу, связанную с мутациями домена BCR-ABL киназы.

Показания

Хронический миелолейкоз с положительной филадельфийской хромосомой в хронической фазе или фазе акселерации (при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипокалиемия, гипомагниемия, удлинение интервала QT.

Осторожно назначают при наличии панкреатита в анамнезе, а также при печеночной недостаточности.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Внимание! При применении нилотиниба отмечено развитие внезапной смерти, вызванной удлинением интервала QT. Следует избегать применения препарата при

наличии гипокалиемии, гипомagneмии, синдроме удлинения интервала QT, а также одновременного использования антиаритмических средств и других медикаментов, удлиняющих интервал QT, а также мощных ингибиторов ферментов системы цитохрома.

Частые побочные действия: сыпь, зуд, тошнота, слабость, головная боль, запор или диарея, рвота, *реже* — тромбоцитопения, нейтропения (в т. ч. фебрильная), пневмония, внутричерепное кровоизлияние, повышение уровня липазы в крови, гепатотоксичность.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают одновременного применения мощных ингибиторов СYP3A4 (*кетконазола, итраконазола, эритромицина, кларитромицина, атазанавира, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавиар, телитромицина, вориконазола, сока грейпфрута*) и индукторов СYP3A4 (*дексаметазона, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, фенобарбитала, травы зверобоя*).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет по 400 мг 2 раза в сутки. Коррекцию дозы при развитии побочных действий смотри специальную литературу.

■ Сорафениб

Нексавар (Nexavar)

Bayar Таблетки 200 мг

Ингибитор многочисленных ферментов из группы киназ, подавляет размножение опухолевых клеток мышинной почечно-клеточной карциномы (RENCA) и широкого спектра человеческих опухолевых ксенотрансплантантов у мышей с удаленным тимусом. Ингибирование размножения опухолевых клеток сопровождается уменьшением ангиогенеза в опухолевой ткани.

Показания

Метастатический почечно-клеточный рак.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при кожных заболеваниях, артериальной гипертензии, повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, а также при одновременном применении с *иринотеканом*.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, лимфопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения; *редко* — нарушение свертываемости крови.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кровотечения (включая кровотечения из ротовой полости, гастроинтестинальные, ректальные, в дыхательном тракте, носовые, из ногтевого ложа, гематомы), приливы, повышение АД, *редко* — гипертонический криз, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: охриплость, ринорея.

Со стороны кожи: кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, *редко* — фолликулит, экзема, мультиформная эритема.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; *редко* — гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина.

Со стороны нервной системы: дизестезия, парестезия, депрессия; *редко* — звон в ушах.

Другие: астения, повышенная утомляемость, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела, эректильная дисфункция, иногда гинекомастия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуемая суточная доза составляет 800 мг на два приема (по 2 таблетки 2 раза в сутки).

При необходимости дозу можно снизить до 400–200 мг 1 раз в сутки.

Коррекции дозы при умеренном нарушении функции почек, печени и у пожилых не требуется.

■ Сунитиниб

Сутент (Sutent)

Pfizer Капсулы 12,5, 25 и 50 мг

Ингибирует рецепторы многих тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов.

Показания

- Стромальные опухоли ЖКТ при отсутствии эффекта от терапии **иматинибом** вследствие резистентности или непереносимости.
- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе, при одновременном приеме антиаритмических средств, пациентам с заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями

электролитного баланса, а также при почечной или печеночной недостаточности.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей. Пациенты репродуктивного возраста должны использовать надежную контрацепцию еще 3 месяца после окончания лечения.

Побочные действия

Со стороны системы крови: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны ЖКТ: извращение вкуса, диарея, тошнота, рвота, стоматит, мукозиты, запор, глоссодиния (невралгия языка), метеоризм, сухость во рту, гастро-эзофагальный рефлюкс; *редко* — панкреатит, перфорация желудка или кишечника.

Со стороны кожи: изменение цвета кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), сыпь (эритематозная, пятнистая, папулезная, отрубевидная, генерализованная, псориазоподобная), волдыри, изменение цвета волос, сухость кожи, эритема, алопеция, шелушение кожи, кожный зуд, эксфолиативный дерматит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, бессонница или повышенная сонливость, депрессия, у больных с метастазами в мозг — судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, периферические отеки, *редко* — венозные тромбозы (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), снижение фракции выброса левого желудочка, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, удлинение интервала QT, «пируэтная» желудочковая тахикардия.

Со стороны органов дыхания: носовое кровотечение, одышка, гортанно-глоточные боли.

Другие: астения, хроматурия (изменение цвета мочи), гипотиреоз, повышение уровня тиреотропного гормона, повышение уровня липазы в крови, слезотечение, снижение массы тела, гриппоподобный синдром, периорбитальный отек, обезвоживание, повышение уровней креатинфосфокиназы и амиллазы в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Ингибиторы СYP3A4 (*кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, кларитромицин, грейпфрутовый сок*) могут увеличить концентрацию сунитиниба в крови, индукторы (*дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, зверобой*) — уменьшить.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Рекомендуемая доза составляет 50 мг в день в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). В зависимости от переносимости дозу можно уменьшить или увеличить на 12,5 мг.

При умеренном нарушении функции почек, печени и у пожилых коррекции дозы не требуется.

■ Эрлотиниб

Тарцева (Tarceva)

Roche

Таблетки 25, 100 и 150 мг

Ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR. Тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

Показания

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легких (при неэффективности проводимого лечения).
- Местно-распространенный неоперабельный или метастатический рак поджелудочной железы — препарат 1-й линии в комбинации с **гемцитабином**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации, осторожно назначают при нарушении функции печени и пациентам моложе 18 лет. Женщинам детородного возраста все время лечения и еще 2 недели после его окончания рекомендуют применять надежную контрацепцию.

Побочные действия

Самые частые: сыпь, диарея, анорексия, тошнота, рвота, стоматит, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение функции печени.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, кератит, язва роговицы.

Со стороны органов дыхания: кашель, одышка, носовое кровотечение, *редко* — интерстициальные заболевания легких.

Со стороны нервной системы: головная боль, нейропатия, депрессия.

Другие: лихорадка, повышенная утомляемость, озноб, инфекции, снижение массы тела.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При немелкоклеточном раке легких назначают 150 мг 1 раз в день в течение длительного времени.

При раке поджелудочной железы назначают в дозе 100 мг 1 раз в сутки вместе с **гемцитабином**.

Другие цитотоксические средства

■ Алтретамин

Гексален (Hexalen)

AAI

Капсулы 50 мг

Синтетическое производное триазина, метаболизируется в печени с образованием метаболитов, ковалентно связывающих ДНК опухолевых клеток. Может быть эффективен при устойчивости опухоли к действию алкилирующих средств.

Показания

Прогрессирующий рак яичников (в виде монотерапии), в т. ч. в случаях, устойчивых к лечению препаратами платины и/или к комбинированной химиотерапии с использованием алкилирующих противоопухолевых средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кахексия, угнетение кроветворения, тяжелые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой и нервной системы.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: головокружение, нарушение настроения, расстройство сознания, атаксия, периферическая нейропатия. Нейротоксичность снижают назначением **пиридоксина**.

Другие: тошнота, рвота, алопеция, токсический гепатит, нарушение функции почек, кожные реакции.

Контроль

Общий анализ крови. Наблюдение невропатолога.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 260 мг/м²/сутки на 4 приема в течение 2–3 недель. Перерыв между курсами составляет 1–2 недели. При снижении числа лейкоцитов менее 2000/мм³, гранулоцитов менее 1000/мм³ и/или тромбоцитов менее 75 000/мм³, а также при прогрессировании неврологической симптоматики повторное применение следует отложить, затем возобновить в дозе 200 мг/м².

В составе комбинированной терапии доза составляет по 150 мг/м²/сутки в течение 1 недели.

■ Бортезомиб

Велкейд (Velcade)

Janssen-Cilag Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 3,5 мг

Модифицированная борная кислота — обратимый ингибитор химотрипсин-подобной активности 26S-протеасомы клеток млекопитающих. Предотвращает селективный протеолиз, что может влиять на многие каскады реакций передачи сигнала в клетке и приводить к гибели клетки. *In vivo* бортезомиб вызывал замедление роста многих экспериментальных

моделей человеческих опухолей, включая множественную миелому.

Показания

Миеломная болезнь в составе комбинированной терапии (препарат 2-го ряда), мантино-клеточная лимфома.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при тяжелых нарушениях функции печени и почек. Больные сахарным диабетом должны тщательно контролировать уровень сахара в крови.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны системы крови: тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения, *редко* — панцитопения, фебрильная нейтропения, ДВС-синдром.

Со стороны иммунной системы: инфекции дыхательных путей и легких, герпетическая инфекция, постгерпетическая невралгия, кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей, инфицирование катетера, сепсис, гастроэнтерит; *редко* — офтальмогерпес, герпетический менингоэнцефалит, аллергические реакции (отек Квинке).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, снижение АД, сердечная аритмия, тахикардия, сердцебиение, отек легких, петехии, *редко* — застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, обострение сердечной недостаточности, брадикардия, трепетание предсердий, полная АВ блокада, тампонада сердца.

Со стороны органов дыхания: одышка, кашель, носовое кровотечение, плевральный выпот, выделения из носа, *редко* — кровохарканье, острая диффузная инфильтрация легких, повышение давления в легочной артерии.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, боли в области живота, диспепсия, снижение аппетита, боли в горле, желудочно-пищеводный рефлюкс, вздутие живота, стоматит и изъязвления слизистой ротовой полости, дисфагия, гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов; *редко* — геморрагическая диарея, изъязвления на языке, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, паралитический илеус, ишемический колит, острый панкреатит.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, парестезия, дизестезия, головокружение, головная боль, извращение вкуса, полинейропатия, судороги, обморок, тремор, *редко* — потеря сознания, потеря вкуса, энцефалопатия, вегетативная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: на-

рушение функции почек и почечная недостаточность, затруднение мочеиспускания, гематурия.

Со стороны органов слуха (редко): нарушение слуха, двусторонняя глухота.

Со стороны органов зрения: снижение четкости зрения, инфекция и раздражение конъюнктивы.

Со стороны кожи: кожная сыпь, зуд, покраснение, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: боль в конечностях, миалгия, артралгия.

Другие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, озноб, отеки нижних конечностей, гипергликемия, гипогликемия, гипонатриемия; *редко* — синдром лизиса опухоли, боль в месте инъекции, флебит.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят струйно. При монотерапии рекомендуемая доза составляет 1,3 мг/м² 2 раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11), с последующим 10-дневным перерывом (дни 12–21). Интервалы между введениями должны быть не менее 72 ч. Клинический эффект оценивают после проведения 3-го и 5-го циклов. В случае достижения полного клинического эффекта рекомендуют провести 2 дополнительных цикла.

При длительности лечения более 8 циклов можно применять стандартную схему или схему поддерживающей терапии — еженедельно в течение 4 недель (дни 1, 8, 15, 22) с последующим 13-дневным перерывом (дни 23–35). Коррекцию дозы в случае развития побочных действий смотри специальную литературу. Нарушение функции почек не требует коррекции дозы.

При проведении комбинированной терапии (с **мелфаланом** и **преднизолоном**) проводят девять 6-недельных циклов. В циклах 1–4 бортезомиб применяют 2 раза в неделю (дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32), а в циклах 5–9 — 1 раз в неделю (дни 1, 8, 22 и 29). Смотри специальную литературу.

■ Гидразин

Сегидрин (Sehydryn)

Фармсинтез Таблетки 60 мг

Тормозит рост опухолевых клеток и их метастазирование; кроме того, оказывает симптоматическое действие: уменьшает болевой синдром, лихорадку, слабость, диспепсию и выраженность дыхательной недостаточности. Обладает также свойствами ингибитора MAO. Не влияет на костномозговое кроветворение.

Повышает эффективность алкилирующих средств (описано для *тиотепы*, *митомицина*, *блеомицина* и *метотрексата*), что позволяет назначать их в субтерапевтической дозе (однако снижает эффект *циклофосфамида*).

Показания

Местно-распространенные и диссеминированные формы злокачественных новообразований в далеко зашедших стадиях: рак легкого, первичные опухоли головного мозга, лимфогранулематоз, лимфосаркома, рак желудка и других органов ЖКТ, десмоид мягких тканей с инфильтративным ростом.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Следует исключить прием *алкоголя* и *барбитуратов*.

Побочные действия

Тошнота, рвота, отрыжка, бессонница, общее возбуждение, переходящий полиневрит.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 1 таблетке 3 раза в день, при недовлительной переносимости — 2 раза в день. На курс — 100 таблеток. Повторный курс проводят не ранее, чем через 2 недели. Число курсов не ограничено, но интервал между курсами увеличивают на 1–2 недели.

■ Прокарбазин

Натулан (Natulan)

Pharma Riace Капсулы 50 мг

Производное гидразина, блокирует синтез РНК и белка, нарушает процесс трансметилирования и синтеза ДНК, кроме того, способствует образованию эндоперекисей. Не обладает перекрестной устойчивостью с другими препаратами.

Обладает свойством ингибирования MAO (следует избегать приема сыра и других тираминсодержащих продуктов).

Показания

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, злокачественный ретикулез, рак легких (немелкоклеточный), опухоли мозга, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь Брилла-Симмерса, истинная полицитемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение кроветворения.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Во время беременности применяют по строгим показаниям, грудное вскармливание на время лечения следует прекратить. У детей чаще отмечаются проявления нейротоксичности.

Побочные действия

Со стороны системы крови: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, кровоточивость. Угнетение функции костного мозга отмечается обычно через 2–8 недель от начала лечения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита, анорексия, стоматит, сухость во рту, дисфагия, боли в животе, диарея или запор, кровотечение из ЖКТ, редко — холестатическая желтуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия, обморок.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, нейропатия, атаксия, бессонница, галлюцинации, слабость, сонливость, тремор, заторможенность, кома.

Со стороны органов дыхания: кашель, выпот в плевральной полости, пневмонит.

Другие: миалгия, артралгия, лихорадка, алоpecia, дерматит, гематурия, дизурия, азооспермия, гинекомастия (у мальчиков в пре- и пубертатном периоде), аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови 1 раз в 3–4 дня, функция почек и печени.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают в 1-й день 50 мг, во 2-й — 100 мг, в 3-й — 150 мг, в 4-й — 200 мг, в 5-й — 250 мг и с 6-го дня — по 250–300 мг. При развитии угнетения функции костного мозга (число лейкоцитов менее 4000/мм³ и/или тромбоцитов менее 100 000/мм³), признаках нейротоксичности, выраженном стоматите, диарее или кровоточивости лечение временно прекращают, затем возобновляют в дозе 50–150 мг/сутки.

В схемах полихимиотерапии назначают по 100 мг/м²/сутки (для лечения опухолей мозга — по 60 мг/м²/сутки) в течение 7–15 дней.

Общая курсовая доза составляет 3 г.

■ Проспидий

Проспидин (Prospidinum)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 50 и 100 мг |
| | 30 % мазь в тубах 15 и 30 г |
| | 50 % мазь в тубах 15 и 30 г |

Снижает проницаемость цитоплазматической мембраны для ионов и органических соединений; кроме того, влияет на синтез ДНК и РНК.

Показания

Рак головы и шеи, папилломатоз гортани, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), ретинобластома. Применяют также при ретикулезе кожи и пузырчатке.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и печени, заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные заболевания.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, оппортунистические инфекции.

Со стороны выделительной системы: протеинурия, цилиндрурия.

Со стороны нервной системы: парестезии.

Другие: реакции в месте инъекции, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Взрослым вводят внутримышечно или внутривенно сначала по 50 мг 1 раз в сутки, затем после 2–3 инъекций при хорошей переносимости разовую дозу повышают до 100 мг, еще через 3–6 суток — до 150–200 мг. Курсовая доза составляет 6 г.

Детям вводят внутривенно по 3 мг/кг 1 раз в день 5 раз в неделю. Первая доза обычно составляет 30 мг, при хорошей переносимости разовую дозу повышают до 40–120 мг. На курс — 1,5–3 г.

■ Эстрамустин

Эстрацит (Estracyt)

| | |
|---------------|--|
| <i>Pfizer</i> | Капсулы 140 мг |
| | Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 300 мг |

Химическое соединение нормустина и эстрадиола, оказывает антимиотическое и антигормональное действие (снижает уровень тестостерона в крови).

Показания

Рак предстательной железы (в поздней стадии при гормонально-рефрактерных опухолях или в ранней стадии при неблагоприятном прогнозе). Комбинируют с **доцетакселом**, **паклитакселом**, **винбластином** и **этопозидом**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания печени и сердечно-сосудистой системы, активный тромбофлебит и тромбоземболии.

Осторожно назначают при мигрени, эпилепсии, поражении почек, остеопатии.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени с повышением активности в крови трансаминаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, задержка жидкости, ухудшение течения ИБС, артериальная гипертензия.

Со стороны ЦНС: психическая депрессия, головная боль, сонливость, спутанность сознания.

Другие: реакции в месте введения (вплоть до развития тромбозов), аллергические реакции, редко — гинекомастия, импотенция, лейкопения и тромбоцитопения, тромбоэмболические осложнения.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают обычно в начальной дозе 560 мг/сутки (10–16 мг/кг/сутки, или 1 капсула по 140 мг на 10 кг массы тела) на 3–4 приема. Для оценки эффекта продолжают прием в течение 30–90 суток. Имеется опыт поддерживающего лечения в течение 3 лет (в дозе 10–16 мг/кг/сутки).

В комбинации с **доцетакселом** назначают по 280 мг 3 раза в день в течение 5 суток; повторяют прием через 3 недели.

Внутривенно ▶

Вводят по 300–450 мг 1 раз в сутки в течение 3 недель, затем по 300 мг 2 раза в неделю.

■ Третиноин

Весаноид (Vesanoïd)

Roche

Капсулы 10 мг

Природный метаболит ретинола (витамина А) — полностью-транс-ретиноевая кислота, индуцирует дифференциацию и подавляет пролиферацию трансформированных клеток гемопоза.

Показания

Острый промиелоцитарный лейкоз (индукция ремиссии).

Применение наружно с целью лечения акне см. стр. 905.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Если беременность все же наступила, следует предупредить, что риск развития уродств чрезвычайно высок (особенно при приеме препарата в I триместре). Безопасность применения у детей до 1 года не установлена.

Нельзя назначать третиноин одновременно с **тетрациклинами** (повышается риск развития внутричерепной гипертензии), **оральными контрацептивами** (снижается эффективность контрацепции) и **витамином А** (из-за усиления симптомов гипервитаминоза А).

Побочные действия

Синдром «ретиноевой кислоты» (у $\frac{1}{4}$ пациентов): лихорадка, одышка, синдром острого повреж-

дения легких, инфильтрация легочной ткани, гиперлейкоцитоз, артериальная гипотензия, выпот в плевральной полости, периферические отеки, нарушение функции печени и почек. Для лечения назначают глюкокортикоиды в высоких дозах (**дексаметазон** по 10 мг внутривенно через каждые 12 ч в течение 3 суток); у большей части пациентов прекращения приема третиноина не требуется.

Со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, повышение активности в крови трансаминаз, панкреатит, диарея или запор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, приливы, тромбофилия.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, плевральный выпот.

Со стороны нервной системы: головная боль, повышение внутричерепного давления (чаще у детей), головокружение, спутанность сознания, тревога, возбуждение, депрессия, парестезия, бессонница, нарушение слуха и зрения.

Другие: сухость кожи, хейлит, кожная сыпь, зуд, повышенная потливость, артралгия, миалгия, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови (у 60 % пациентов), гиперкальциемия, инфекционные осложнения, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови, функция печени, уровень липидов и триглицеридов в крови.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым и детям назначают по 45 мг/м²/сутки на 2 приема, при развитии сильной головной боли и при нарушении функции почек и/или печени суточную дозу снижают до 25 мг/м². Длительность лечения — 30–90 суток.

■ Аспарагиназа

Аспарагиназа Медак (Asparaginase Medac)

Medac

Порошок лиоф. для инъекций:
флаконы 5000 и 10 000 МЕ

Веро-аспарагиназа (Vero-asparaginase)

Верофарм

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 10 000 МЕ

Дезаминирует аспарагин и уменьшает его содержание в лейкозных клетках, нарушает синтез РНК, ДНК и белков. Эффективен только в G₁ фазе клеточного цикла.

Показания

Острый лимфобластный лейкоз (в составе комбинированной терапии), лимфосаркома, ретикулосаркома.

Не рекомендована для поддерживающего лечения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, панкреатит (в т. ч. в анамнезе), нарушение функции печени и почек, ЦНС.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Более токсичен для взрослых, чем для детей.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: депрессия, сонливость, спутанность сознания, агитация, галлюцинации, раздражительность, *редко* — судороги, псевдопаркинсонизм (тремор, прогрессирование повышения мышечного тонуса).

Со стороны системы крови: гипофибриногемия, удлинение протромбинового и частичного тромбoplastинового времени, *редко* — гемолитическая анемия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, панкреатит (в т. ч. некротизирующий), повышение активности в крови печеночных ферментов, нарушение функции печени, *редко* — холестатическая желтуха.

Другие: гипертермия (возможно, фатальная), затрудненное дыхание, гипергликемия, гиперурикемия, гипопроотеинемия, кетоацидоз, миалгия, артралгия, алопеция, кожные реакции, токсический эпидермальный некролиз, аллергические реакции (в т. ч. анафилаксия), *редко* — острая почечная недостаточность, гипотиреоз.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно (струйно или капельно медленно в течение 30 мин) или внутримышечно (в объеме не более 2 мл в одном месте) в дозе 6000–10 000 МЕ/м² через день или ежедневно до достижения общей дозы 400 000 МЕ. До введения первой дозы (или после перерыва в лечении более 7 дней) рекомендуют провести кожную пробу и пробное внутривенное введение в дозе 1000 МЕ за 1 ч до введения полной дозы.

■ Пэгаспарагиназа (пэгаспаргаза)

Онкаспар (Oncaspar)

Medac

Р-р для инъекций 3750 МЕ/флакон
5 мл (750 МЕ/мл)

Ковалентное соединение монометоксиполиэтиленгликоля (ПЭГ) и нативной аспарагиназы из культуры *E. coli*.

Показания

Острый лимфобластный лейкоз у детей и взрослых (при гиперчувствительности к нативной аспарагиназе — реиндукционная терапия в комбинации с другими препаратами).

Используют в составе схемы для поддерживающей терапии.

Противопоказания

Панкреатит и тяжелые геморрагические реакции, связанные с предшествующей терапией аспа-

рагиназой; выраженные аллергические реакции в анамнезе.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Со стороны нервной системы: судороги, эпилепсия, сонливость, кома, недомогание, нарушение мышления, головокружение, эмоциональная лабильность, головная боль, потеря чувствительности губ, парестезии, колебания настроения, паркинсонизм, дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли за грудиной, подострый бактериальный эндокардит, артериальная гипертензия, тахикардия, тромбоз поверхностных и глубоких вен, сагиттального синуса, венозных катетеров.

Со стороны системы крови: гипофибриногемия, удлинение протромбинового и частичного тромбoplastинового времени, снижение уровня антитромбина III, лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения, ДВС-синдром, гемолитическая анемия, повышенная кровоточивость.

Со стороны ЖКТ: снижение или повышение аппетита, тошнота, рвота, диарея или запор, диспепсия, метеоризм, боли в животе, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, повышение активности в крови печеночных ферментов, желтуха, асцит, жировая дистрофия печени, печеночная недостаточность.

Со стороны выделительной системы: повышение мочевины и креатинина в крови, мочекишечная нефропатия, периферические отеки, частое мочеиспускание, гематурия, тяжелый геморрагический цистит, почечная недостаточность.

Другие: гипер- или гипогликемия, гипонатриемия, гиперурикемия, гипопроотеинемия, метаболический ацидоз, миалгия, артралгия, алопеция, кожные реакции, аллергические реакции (в т. ч. анафилаксия).

Дозировка и применение

Парентерально ▶

Вводят внутривенно (струйно или капельно медленно в течение 30 мин) или внутримышечно в дозе 2500 МЕ/м² 1 раз в 2 недели. Назначают в составе комбинированной терапии (обычно в комбинации с **винкристином**, **метотрексатом**, **цитарабином**, **доксорубицином** или **даунорубицином**); в виде монотерапии назначают в той же дозе при непереносимости элементов комбинированной терапии.

Внутримышечный путь введения сопряжен с меньшим риском развития гепатотоксичности, коагулопатии, развития желудочно-кишечных или почечных осложнений по сравнению с внутривенным путем введения.

Глава 99

Иммунные противоопухолевые средства

Для лечения злокачественных новообразований применяют иммуномодуляторы биологического (вакцина БЦЖ) и синтетического происхождения (левамизол), препараты **моноклональных антител**, а также цитокины:

- ✓ препарат **интерлейкина-2 Ронколейкин** применяют для лечения рака почки и поверхностного рака мочевого пузыря (см. стр. 787);
- ✓ **Алдеслейкин** (пролейкин) — метастатического рака почки (стр. 788);
- ✓ **интерферон альфа** — препарат 1-го ряда при хроническом миелолейкозе, применяют также для лечения волосатоклеточного лейкоза, миеломной болезни, неходжкинских лимфом, рака почки, меланомы (+ **дакарбазин**), саркомы Капоши (± **зидовудин**); см. стр. 789–797).

В состав комплексного лечения злокачественных новообразований иногда включают **индукторы интерферона** (см. стр. 799), однако их клиническая эффективность не доказана.

■ Вакцина БЦЖ

Имурон-вак (Imuron-vac)

Медгамал Порошок лиоф. для инстилляций:
ампулы 25 и 30 мг

Препарат живых микобактерий вакцинного штамма БЦЖ-1, которые, размножаясь внутриклеточно, неспецифически стимулируют клеточный иммунитет: активирует макрофаги, лимфоциты и естественные киллерные клетки, усиливает выработку интерлейкинов 1, 4 и 10.

Показания

Первичный рак *in situ* или рецидив рака мочевого пузыря; профилактика рецидива рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции.

Описано местное применение при кожных метастазах у пациентов с меланомой.

Противопоказания

Иммунодефицит (в т. ч. ВИЧ-инфекция), инфекции мочеполового тракта, ранее перенесенный туберкулез, размер местной реакции на пробу Манту 17 мм и более, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, лихорадка неясного генеза.

Не используют в течение 6 месяцев после проведения химиотерапии и в течение 2 недель после трансуретральной резекции предстательной железы

или биопсии слизистой мочевого пузыря. При травматичной катетеризации мочевого пузыря (повреждение слизистой) внутривезикулярное введение вакцины следует отложить.

Не назначают во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Цистит (до 90 %) с дизурией, частым мочеиспусканием, гематурией; недомогание, лихорадка, гриппоподобный синдром; *редко* — реакция гиперчувствительности, орхит, преходящая обструкция мочевыводящих путей, абсцесс почки. Описано также развитие системной БЦЖ-инфекции со смертельными исходами.

Для лечения симптомов дизурии назначают **оксибутинин** и/или **парацетамол** или **ибупрофен**.

При развитии БЦЖ-инфекции назначают **изониазид** (300 мг/сут), **рифампицин** (600 мг/сут) и **этамбутол** (1200 мг/сут) в течение до 6 месяцев; обязательно дополнительно назначают антибиотик широкого спектра действия для лечения возможного уросепсиса нетуберкулезной этиологии.

Дозировка и применение

Внутривезикулярно ▶

Вводят в мочевой пузырь содержимое одного флакона (в разведении до 50 мл) 1 раз в неделю в течение 6 недель, затем назначают по 1 введению через 3, 6, 12 и 24 месяца после проведения первоначального лечения. В течение 1 ч после инстилляций пациент должен менять положение тела через каждые 15 мин. Время экспозиции вакцины в мочевом пузыре должно составлять 2 ч.

Подробности применения смотри специальную литературу.

■ Левамизол

Декарис (Decaris)

Gedeon Richter Таблетки 50 и 150 мг

Оказывает иммуностимулирующее действие: увеличивает выработку антител в ответ на различные антигены, усиливает Т-клеточный иммунитет, повышает функцию моноцитов и макрофагов (фагоцитоз и хемотаксис), а также нейтрофилов (адгезивные способности и хемотаксис). Механизм противоопухолевого действия в комбинации с фторурацилом неизвестен.

Применяют также в качестве антигельминтного препарата (см. стр. 764).

Внимание! При применении левамизола возможно развитие агранулоцитоза, обычно при превышении рекомендуемых доз. Агранулоцитоз начинается чаще с гриппоподобного синдрома: миалгии, артралгии, лихорадки, слабости (хотя описаны бессимптомные случаи агранулоцитоза; в свою очередь, гриппоподобный

синдром может наблюдаться без агранулоцитоза).
Описаны смертельные исходы.

Комбинация с **фторурацилом** сопряжена с более частым развитием нейтропении, анемии и тромбоцитопении.

Показания

Адьювантная терапия колоректального рака (после радикальной хирургической операции) в комбинации с **фторурацилом** (см. схема **FLe** в таблице 98–6 на стр. 827).

Противопоказания

Гиперчувствительность, агранулоцитоз (в т. ч. в анамнезе).

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени, угнетении функции костного мозга, при цереброваскулярной недостаточности.

Избегают одновременного употребления *алкоголя*.

Не применяют во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить. Безопасность применения у детей младше 14 лет не установлена.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, *редко* — головокружение, головная боль, расстройство сна, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз (см. выше), тромбоцитопения, *крайне редко* — атаксия, парестезии, спутанность сознания.

Контроль

Общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), электролиты и функция печени до начала лечения, затем общий анализ крови за 1 неделю до каждого приема левамизола, электролиты и функция печени 1 раз в 3 месяца.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 50 мг через каждые 8 ч в течение 3 суток (начиная с 7-го до 30-го дня после операции). Эту схему повторяют в виде поддерживающего лечения 1 раз в 2 недели в течение 1 года. Лечение **фторурацилом** начинают не ранее 21-го дня после операции (во время 2-го курса приема левамизола, если его начали принимать через 7 дней после операции, или во время 1-го курса, если его начали принимать спустя 21 день после операции).

■ Леналидомид

Ревлимид (Revlimid)

Celgene

Капсулы 5, 10, 15 и 25 мг

Иммуномодулятор с антинеопластическими, антиангиогенными и проэритропоэтическими свойствами. Близок по строению к **талидомиду***, таким образом, имеется серьезный риск тератогенеза.

Внимание! До начала лечения необходимо исключить беременность, женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

Применение леналидомида сопряжено с риском тромбоэмболических осложнений, а также развитием нейтропении и тромбоцитопении.

Показания

Миеломная болезнь (в комбинации с **дексаметазоном**), миелодиспластические синдромы.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Осторожно назначают при нарушении функции почек.

Побочные действия

Артериальная гипотензия, тромбоз глубоких вен, одышка, тремор, гипостезия, слабость, астения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, лейкопения, мышечные спазмы, сыпь, зуд.

Контроль

Общий анализ крови (включая количество тромбоцитов) до начала лечения, затем 1 раз в неделю в течение первых 8 недель, затем каждые 4 недели.

Функция щитовидной железы.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают пациентам старше 18 лет в дозе 25 мг 1 раз в день в течение 21 суток с последующим перерывом 7 дней (цикл 28 дней).

Моноклональные антитела

■ Алемтузумаб

Кэмпас (Campath)

Schering

Концентрат для инфузии 10 мг/мл:

ампула 3 мл и 30 мг/мл: флакон 1 мл

* С применением талидомида связана страшная трагедия в Германии и некоторых других западноевропейских странах. После его внедрения в 1957 году в клиническую практику в качестве седативного и снотворного препарата, в 1960–1961 годах было обнаружено, что применение талидомида во время беременности приводит к тяжелым порокам развития. Всего за время использования препарата пострадало около 24 000 эмбрионов, из которых примерно половина умерла до родов, многие умерли вскоре после рождения от врожденных уродств, а около 5000 человек живы до сих пор. Исследования, проведенные в 90-х годах, обнаружили, что тератогенный эффект, возможно, связан с торможением ангиогенеза, который играет большую роль в патогенезе миеломной болезни. Эффективность талидомида у больных тяжелой формой лепры и поиск новых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующего туберкулеза позволил обнаружить у талидомида иммуномодулирующие свойства.

Рекомбинантные химерные (мышинные/человеческие) моноклональные антитела, вызывают лизис В-лимфоцитов.

Показания

Хронический лимфолейкоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острое или обострение хронического инфекционного заболевания, ВИЧ-инфекция, сопутствующие опухоли, требующие терапии, беременность и период лактации.

Безопасность применения у детей и подростков, а также при нарушении функции почек и печени не установлена.

Побочные действия

Развиваются у более чем 80 %, наиболее частые развиваются в течение первой недели лечения: инфузионные реакции (озноб, лихорадка, артериальная гипотензия, тошнота и рвота, сыпь, крапивница), повышенная утомляемость, инфекции (в том числе пневмония и сепсис, герпетическая инфекция), выраженная кровоточивость, панцитопения, головная боль, диарея.

Развитие тяжелой инфекции или выраженной гематологической токсичности требует отмены препарата до их исчезновения.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят в разведении 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы в течение не менее 2 ч, во время и после окончания лечения всем больным проводят антибактериальную и противовирусную терапию.

Взрослым вводят в 1-й день 3 мг, во 2-й — 10 мг, в 3-й — 30 мг (при хорошей переносимости), далее назначают 30 мг в сутки 3 раза в неделю через день. Максимальная продолжительность лечения — 12 недель. При плохой переносимости препарата увеличение дозы проводят постепенно и только после того, как переносимость станет удовлетворительной.

Подробности смотри специальную литературу.

■ Бевацизумаб

Авастин (Avastin)

Roche

Концентрат для инфузии 25 мг/мл:
флаконы 100 и 400 мг

Рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела, имеющие специфическое сродство к биологически активному фактору роста эндотелия сосудов. Введение препарата приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях.

Показания

Метастатический колоректальный рак (в комбинации с **фторурацилом** и **лейковорином**), местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (в комбинации с **паклитакселом**), местно-распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с **препаратами платины**).

Противопоказания

Гиперчувствительность, метастазы в ЦНС, беременность, период лактации.

Осторожно назначают при артериальной гипертензии, артериальной тромбоэмболии в анамнезе, пациентам старше 65 лет, при заживлении ран (лечение начинают не ранее 28 суток после хирургического вмешательства или после полного заживления раны), кровотечениях, кровохарканье, желудочно-кишечной перфорации, при наличии клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний или застойной сердечной недостаточности в анамнезе, а также при нейтропении и синдроме обратимой поздней энцефалопатии.

Безопасность применения у детей и подростков не установлена.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, артериальная тромбоэмболия (включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку и другие артериальные эмболии), тромбоз глубоких вен, хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, кровотечение.

Со стороны системы крови: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, диарея, запор, анорексия, ректальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, перфорация ЖКТ, непроходимость кишечника.

Со стороны органов дыхания: легочная тромбоэмболия, гипоксия, носовое кровотечение, одышка, ринит.

Со стороны кожи: сухость кожи; эксфолиативный дерматит, изменение цвета кожи.

Со стороны ЦНС: извращение вкуса, синкопе, ишемия головного мозга, *редко* — синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии.

Местные реакции: боль в месте введения препарата.

Другие: астения, абсцесс, сепсис, боли различной локализации, повышение температуры тела, вагинальные кровотечения, инфекция мочевыводящих путей.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят капельно в разведении до 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (несовместим с раствором

глюкозы), рекомендуемая доза при метастатическом колоректальном раке — 5 мг/кг 1 раз в 14 дней. Начальную дозу вводят в течение 90 минут после химиотерапии, последующие введения можно проводить как до, так и после химиотерапии. При хорошей переносимости последующие инфузии можно проводить в течение 60 минут, затем в течение 30 минут.

При местно-рецидивирующем или метастатическом раке молочной железы — 10 мг/кг 1 раз в 2 недели или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели.

При местно-распространенном, метастатическом или рецидивирующем неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого назначают в комбинации с препаратами платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), затем продолжают применение в виде монотерапии. Рекомендуемые дозы: 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с **цисплатином** и 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с **карбоплатином**.

Не рекомендуют снижать дозу из-за нежелательных побочных эффектов, в случае необходимости и при появлении признаков прогрессирования заболевания препарат отменяют.

■ Ритуксимаб

Мабтера (Mabthera)

Roche

Концентрат для инфузии: флакон 100 мг

Рекомбинантные химерные (мышиние/человеческие) моноклональные антитела, специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20, что обуславливает лизис клеток, несущих этот антиген. Антиген CD20 расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых клетках крови, про-В-клетках, здоровых плазматических и других клетках организма. Экспрессия CD20 обнаружена на более чем 95 % клеток неходжкинских лимфом.

Показания

- Рецидивирующие или устойчивые к лечению неходжкинские В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярные.
- Диффузная В-клеточная лимфома (в дополнение к полихимиотерапии по схеме **СНОР**).
- Тяжелый активный ревматоидный артрит (в комбинации с **метотрексатом**).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при дыхательной недостаточности и инфильтрации легочной ткани.

Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают по строгим показаниям). Не назначают в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

В ответ на инфузию: лихорадка, озноб, приливы, артериальная гипотензия (требует приостановки инфузии), реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, сыпь), слабость, головная боль, тошнота, рвота, ринит, боли в месте локализации опухоли. Тяжелые реакции отмечены у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой.

Иммунологические: истощение пула В-клеток, снижение количества иммуноглобулинов.

Другие (редко): со стороны системы крови — тромбоцитопения, нейтропения, апластическая или гемолитическая анемия; со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная аритмия, приступ стенокардии, острый инфаркт миокарда.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно в разведении (до концентрации 1–4 мг/мл) 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы. Перед введением ритуксимаба назначают премедикацию: ненаркотический анальгетик (например, **парацетамол**) и антигистаминное средство (**дифенгидрамин** [димедрол]). При комбинированном применении с полихимиотерапией по схеме **СНОР** ритуксимаб вводят после внутривенного применения глюкокортикоидного компонента полихимиотерапии.

Начальная скорость введения ритуксимаба — 50 мг/ч; в дальнейшем ее увеличивают на 50 мг/ч через каждые 30 мин (максимально до 400 мг/ч). Последующие инфузии можно начинать со скоростью 100 мг/ч, скорость введения повышают на 100 мг/ч через каждые 30 мин до максимальной 400 мг/ч.

Разовая доза составляет 375 мг/м² 1 раз в неделю, всего на курс 4 введения.

При ревматоидном артрите назначают взрослым в дозе 1 г, повторяют введение через 2 недели. Эффект развивается обычно через 2–4 недели.

■ Трастузумаб

Герцептин (Herceptin)

Roche

Порошок лиоф. для инъекций: флаконы 150 и 440 мг

Рекомбинантные химерные (мышиние/человеческие) моноклональные антитела со сродством к эпидермальному ростовому фактору человека (HER2). Гиперэкспрессия HER2 отмечена у 25–30 % пациентов с первичным раком молочной железы.

Показания

Метастатический рак молочной железы (в виде монотерапии, если пациентка уже получала химиотерапию, или в комбинации с **доцетакселом** или **паклитакселом**, если не получала химиотерапии), ранние стадии рака молочной железы с опухолевой

гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии: после проведения хирургического вмешательства, завершения неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапии, и/или лучевой терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при дыхательной недостаточности, наличии легочных метастазов и инфильтрации легочной ткани, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают по строгим показаниям). Не назначают в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Побочные действия

В ответ на инфузию: озноб, лихорадка, артралгия, миалгия, одышка, аллергические реакции (вплоть до анафилаксии).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, периферические отеки, кардиогенный шок, перикардит.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, панкреатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Со стороны системы крови: анемия, снижение уровня протромбина.

Со стороны органов дыхания (отсроченные): синдром острого повреждения легких, инфильтрация легких, выпот в плевральной полости.

Со стороны ЦНС: менингит, отек мозга, расстройство сознания, глухота.

Контроль

Наблюдение кардиолога до начала лечения (особенно если применяли антрациклиновые антибиотики), затем 1 раз в 3 месяца.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При метастатическом раке молочной железы в виде монотерапии или комбинированной терапии нагрузочная доза составляет 4 мг/кг в виде 90-минутной капельной инфузии. Поддерживающая доза: 2 мг/кг 1 раз в неделю. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии, до прогрессирования заболевания.

При ранних стадиях рака молочной железы нагрузочная доза составляет 8 мг/кг, через 3 недели вводят препарат в дозе 6 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели. Подробности дозирования и правила приготовления раствора смотри специальную литературу.

■ Цетуксимаб

Эрбитукс (Erbitux)

Merck

Р-р для инфузии 2 мг/мл: флакон 50 мл

Химерное моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в развитие клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования.

Показания

Метастатический колоректальный рак (в комбинации с **иринотеканом** или в виде монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана); местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с лучевой терапией); рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе **препаратов платины**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и/или почек, угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, а также пожилым.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Инфузионные реакции: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка. Обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии, в редких случаях развиваются обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, стридор, охриплость, затруднение речи), крапивница, снижение АД, потеря сознания, стенокардия; возможен летальный исход.

Со стороны кожи: акне, зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение со стороны ногтей (паронихия). В 15 % кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи.

Другие: конъюнктивит, гипомагнемия, умеренное повышение активности печеночных ферментов.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Начальная доза составляет 400 мг/м² (вводят в течение 120 мин), затем доза составляет 250 мг/м² 1 раз в неделю (вводят 60 мин). Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами.

Коррекцию дозы в случае развития побочных действий смотри специальную литературу.

Глава 100

Гормональное лечение злокачественных новообразований

Для лечения гормонозависимых злокачественных новообразований применяют гормональное лечение. Оно не вызывает излечения заболеваний, однако может способствовать продлению жизни и повышению ее качества. Известно, что гормоны участвуют в процессе появления и развития многих злокачественных новообразований. Так, женские половые гормоны поддерживают рост рака молочной железы и эндометрия, андрогены — рака предстательной железы. Наибольшее значение гормональное лечение имеет при раке молочной железы и раке предстательной железы. Однако некоторые формы рака молочной железы и предстательной железы являются исходно гормононезависимыми, другие становятся гормононезависимыми в процессе лечения, что в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания. Поэтому гормональное лечение злокачественных новообразований проводят до тех, пока есть клинический эффект.

В качестве гормонального лечения злокачественных новообразований применяют удаление эндокринных органов и различные лекарственные средства (см. таблицу 100–1).

Орхэктомия приводит к снижению уровня тестостерона в крови у мужчин на 95 %. Клинический эффект хирургической кастрации у мужчин при мета-

статическом раке предстательной железы отмечается приблизительно у 80 % пациентов.

Овариэктомия у женщин в пременопаузе приводит к снижению уровня эстрогенов на 60 %. Клинический эффект хирургической кастрации у женщин в пременопаузе с распространенным раком молочной железы отмечен у 30–40 % пациенток. Однако в постменопаузе оvariэктомия редко эффективна, т.к. яичники в этот период вырабатывают небольшое количество эстрогенов. У женщин в постменопаузе для снижения уровня эстрогенов применяют адrenaлэктомию и гипофизэктомию. Эти хирургические вмешательства эффективны в 1/3 случаев, но сопряжены с большим числом осложнений и побочных действий, в основном, необратимых. Поэтому в настоящее время предпочтение отдают медикаментозному лечению, которое можно в любой момент прекратить и, таким образом, свести к минимуму побочные действия. Так, адrenaлэктомию заменило применение **аминоглутетимида** (неселективного ингибитора ароматазы), гипофизэктомию — **аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона** в постоянном режиме.

Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона приводит к первоначальному усилению выработки половых гормонов, затем наступает десенситизация рецепторов органов-мишеней и стойкое угнетение их синтеза. Эта группа препаратов нашла применение при раке предстательной железы (**гозерелин** применяют также при раке молочной железы). По эффективности они сравнимы с хирургической кастрацией. Для снижения первоначального «всплеска» выработки половых гормонов при лечении рака предстательной железы, а также для достижения

Таблица 100–1. Гормональная терапия злокачественных новообразований

| Локализация опухоли | Удаление органов ¹ | Препараты 1-го ряда | Альтернативные препараты |
|---------------------|-------------------------------|---|--|
| Молочная железа | | | |
| ✓ в пременопаузе | Овариэктомия (Адреналэктомия) | Тамоксифен | Гозерелин Тестостерон |
| ✓ в постменопаузе | (Гипофизэктомия) | Тамоксифен, торемифен, фулвестрант | Ингибиторы ароматазы Прогестины Эстрогены (высокие дозы) |
| Простата | Орхэктомия | Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона + антиандрогены | Флутамид, ципротерон Прогестины ² |
| Эндометрий | - | - | Прогестины ³ |
| Щитовидная железа | Тиреоидэктомия | Гормоны щитовидной железы (в качестве супрессивной терапии) | |
| Лейкозы, лимфомы | - | Глюкокортикоиды | |

¹Применение лекарственных средств может сделать излишними хирургическую или лучевую кастрацию. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и антиандрогенов при раке предстательной железы позволяет избежать хирургической кастрации, применение гозерелина в непрерывном режиме в комбинации с тамоксифеном — оvariэктомии.

²Роль прогестинов в лечении рака предстательной железы снизилась. Эстрогены для лечения рака предстательной железы в настоящее время не рекомендованы.

³Клиническая эффективность прогестинов при раке эндометрия поставлена под сомнение.

максимальной андрогенной блокады (МАБ) дополнительно назначают **антиандрогены**. Некоторые антиандрогены (**флутамид, ципротерон**) могут быть полезны при неэффективности аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Сходный механизм действия с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона отмечен при применении половых гормонов (**эстрогенов, прогестинов, андрогенов**) в высоких дозах. Эффект гормонов может быть связан также с торможением деления и стимуляцией дифференциации опухолевых клеток. Однако использование половых гормонов сопряжено с большим числом побочных действий. В настоящее время их относят к препаратам 2–4-го ряда. При раке предстательной железы применяют также **эстрамустин** (соединение алкилирующего средства нормустина с эстрадиолом; см. стр. 871).

Применение **ингибиторов ароматазы** приводит к блокаде последнего этапа синтетического каскада — преобразования андрогенов в эстрогены. У женщин в постменопаузе биосинтез эстрогенов происходит, преимущественно, в периферических тканях (например, в жировой ткани). Таким образом, назначение ингибиторов ароматазы позволяет снизить содержание эстрогенов в большей степени, чем хирургическая кастрация. Тем не менее, ингибиторы ароматазы могут быть неэффективны даже при гормонозависимых опухолях, например, за счет действия «неклассических» эстрогенов: фитоэстрогенов, которые поступают с пищей, и некоторых пестицидов.

Антиэстрогены назначают для лечения эстроген-зависимых опухолей, в первую очередь, рака молочной железы.

Ингибитор функции коры надпочечников **митотан** применяют при неоперабельном раке коры надпочечников.

Глюкокортикоиды снижают количество лимфоидной ткани и нашли применение в лечении острого и хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза (болезни Ходжкина) и неходжкинских лимфом. Кроме того, их применяют для купирования гиперкальциемии как осложнения лечения некоторых новообразований. Описание препаратов см. подробнее стр. 565, их дозировку и применение в составе комбинированных схем — таблицу 98–6 на стр. 821–834.

Гормоны щитовидной железы назначают в качестве супрессивной терапии (после хирургического лечения рака щитовидной железы и лучевого лечения радиоактивным йодом) для профилактики рецидива (описание препаратов см. стр. 594).

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза и

вызывают сначала кратковременное повышение выработки половых гормонов, затем (через 12–14 суток) стойкое снижение гонадотропной функции гипофиза и угнетение выработки половых гормонов. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона применяют при распространенном раке предстательной железы для снижения выработки андрогенов (в качестве альтернативы хирургической кастрации и применению высоких доз эстрогенов), а также при раке молочной железы. Эффективность у большинства пациентов сохраняется в течение 12–18 месяцев. В начале их применения отмечается повышение выработки половых гормонов, поэтому дополнительно к аналогу гонадотропин-рилизинг-гормона при раке предстательной железы обычно назначают **антиандрогены**.

Показания

- Распространенный рак предстательной железы (гормонозависимый).
- Рак молочной железы у женщин в репродуктивном возрасте и перименопаузе — **гозерелин**.

Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона по другим показаниям (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, замещение естественного цикла гормональной активности гипофиза при бесплодии и в составе программы экстракорпорального оплодотворения) см. стр. 552.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

У мужчин при лечении рака предстательной железы отмечаются приливы, снижение либидо, гинекомастия, колебания артериального давления. Возможно первоначальное ухудшение симптоматики: усиление болей в костях, слабость, парестезии, прогрессирующее гематурии, дизурия, задержка мочеиспускания; при наличии метастазов в позвоночник отмечено сдавление спинного мозга. Эти явления проходят обычно самостоятельно в течение 1–2 недель.

■ Бусерелин

Бусерелин депо (Buserelin-depot)

Фарм-Синтез

Порошок для суспензии для инъекций: флакон 3,75 мг

Супрефакт депо (Suprefact depot)

Aventis

Имплантат 6,6 мг бусерелина ацетата (6,3 мг бусерелина)

Дозировка и применение

Внутримышечно (Бусерелин) ▶

При распространенном раке предстательной железы вводят по 3,75 мг 1 раз в 4 недели.

Супрефакт депо (имплантат) ▶

При распространенном раке предстательной железы вводят по 6,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 2 месяца.

■ Гозерелин

Золадекс (Zoladex)

AstraZeneca Капсулы депо для подкожного введения 3,6 и 10,8 мг

Дозировка и применение

Подкожно ▶

При распространенном раке предстательной железы вводят подкожно по 10,8 мг 1 раз в 12 недель.

При раке молочной железы у женщин применяют только капсулы по 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

■ Лейпрорелин

Люкрин депо (Lucrin depot)

Abbott Микросферы лиоф. для инъекций: флакон 3,75 и 7,5 мг

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При распространенном раке предстательной железы вводят подкожно или внутримышечно по 3,75 мг или 7,5 мг 1 раз в 4 недели.

■ Трипторелин

Декапептил (Decapeptyl)

Ferring Депо — суспензия для инъекций микрокапсула 3,75 мг

Диферелин (Diphereline)

Beaufour Порошок для суспензии для инъекций: флакон 3,75 мг (депо)

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При распространенном раке предстательной железы вводят внутримышечно по 3,75 мг раствора депо 1 раз в 4 недели.

Антиандрогены

При метастатическом раке предстательной железы для достижения максимальной андрогенной блокады дополнительно к аналогам гонадотропин-рилизинг-гормона назначают нестероидные антиандрогены **бикалутамид**, **нилутамид** и **флутамид** и стероидный антиандроген **ципротерон**. При распространенном и метастатическом раке предстательной железы в начале лечения аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона они уменьшают «всплеск» продукции андрогенов, а в дальнейшем позволяют исключить действие андрогенов коры надпочечников.

Кроме того, ципротерон и флутамид назначают при неэффективности аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона.

■ Бикалутамид

Бикалутера (Bicalutera)

Craveri Таблетки 50 мг



Билумид (Bilumide)

Верофарм Таблетки 50 и 150 мг

Калумид (Calumid)

Gedeon Richter Таблетки 50 и 150 мг

Касодекс (Casodex)

AstraZeneca Таблетки 50 и 150 мг

Нестероидный антиандроген, связывает андрогенные цитозольные рецепторы в тканях-мишенях.

Показания

Распространенный и метастатический рак предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при нарушении функции печени.

Не применяют у детей и женщин.

Побочные действия

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, приступ стенокардии, артериальная гипертония, сердечная недостаточность.

Со стороны органов дыхания: кашель, фарингит, бронхит, ринит, пневмония.

Со стороны ЖКТ: диспепсия, ксеростомия, желудочное кровотечение.

Со стороны ЦНС: депрессия, тревога, сонливость, нервозность.

Со стороны мочеполовой системы: полиурия, дизурия, задержка мочи, отеки, снижение либидо, гинекомастия, подавление сперматогенеза (обратимое в течение 7 недель).

Другие: миастения, миалгия, артралгия, судорожные подергивание мышц, контрактура, лихорадка, потливость, аллергические реакции, сахарный диабет.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 50 мг 1 раз в день (одновременно с началом применения **аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона**) в течение длительного времени.

При местно-распространенном раке предстательной железы в случае, когда хирургическая кастрация и другие методы лечения неприемлемы, назначают в виде монотерапии по 150 мг 1 раз в день.

■ Флутамид

Андраксан (Andraxan)

Mipharm Таблетки 250 мг

Нифтолид (Niftolid)

Фармакон Таблетки 250 мг

Флутамид (Flutamid)

Многие производители Таблетки 250 мг

Флутаплекс (Flutaplex)

Teva Таблетки 250 мг



Флуцином (Flucinom)*Schering-Plough* Таблетки 250 мг**Фругил (Frugyl)***Rusan* Таблетки 250 мг

Нестероидный антиандроген, подавляет захват андрогенов или препятствует их связыванию с андрогенными рецепторами в тканях-мишенях.

Показания

Прогрессирующий рак предстательной железы; локальная стадия рака предстательной железы (стадия T2b–T4).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Со стороны половой системы: гинекомастия, галакторея. Описаны единичные случаи развития рака молочной железы у мужчин после применения флутамида.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, желтуха, повышение активности в крови печеночных трансаминаз, печеночная энцефалопатия. Нарушения функции печени обычно обратимы после отмены флутамида, но описаны смертельные исходы вследствие некроза печени.

Со стороны системы крови: гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, подкожные кровоизлияния.

Другие: задержка жидкости, изменение цвета мочи (на желто-зеленый), фотосенсибилизация, головная боль, нарушение сна, волчаночноподобный синдром, нарушение функции почек.

Контроль

Функция печени, почек.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

Назначают в виде монотерапии или в комбинации с **аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона** (начинают лечение за 24 ч до начала применения аналога гонадотропин-рилизинг-гормона) по 250 мг 3 раза в день.

При комбинации с лучевой терапией начинают прием за 8 недель до начала лучевой терапии и продолжают все время ее проведения.

■ Ципротерон**Андрокур (Androcur)**

Schering Таблетки 10 и 50 мг
Депо — 10 % р-р масляный для инъекций: ампула 3 мл

Стероидный антиандроген, блокирует связывание тестостерона с рецепторами предстательной железы.

Кроме того, угнетает высвобождение гонадотропинов и обладает гестагенной активностью. Оказывает эффект, сравнимый с хирургической кастрацией, при этом не вызывает приливов.

Показания

Метастатический и неоперабельный рак предстательной железы.

Применение у мужчин для лечения гиперсексуальности и у женщин см. стр. 552.

Противопоказания

Нарушение функции печени, тромбоэмболия, депрессия, серповидно-клеточная анемия, тяжелое течение сахарного диабета с сосудистыми нарушениями, возраст младше 18 лет.

Побочные действия

Увеличение массы тела, беспокойство, усталость, депрессия, нарушение концентрации внимания, в **большой дозе** — нарушение функции печени.

У мужчин подавляет сперматогенез и вызывает гинекомастию.

Дозировка и применение**Внутрь ▶**

При метастатическом раке предстательной железы для предотвращения «всплеска» выработки андрогенов назначают за 5–7 суток до применения **аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона** по 100 мг 2 раза в день, затем продолжают прием одновременно с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3–4 недель в той же дозе.

Для длительного паллиативного лечения рака предстательной железы назначают по 100 мг 1–2 раза в день (у пациентов после орхэктомии) или по 100 мг 2–3 раза в день (если орхэктомия противопоказана или непереносима).

Парентерально ▶

Вводят по 300 мг 1 раз в 1–2 недели у пациентов после орхэктомии (для исключения действия андрогенов коры надпочечников) и еженедельно — без орхэктомии.

Антиэстрогены**■ Тамоксифен****Веро-тамоксифен (Vero-tamoxifen)**

Верофарм Таблетки 10 мг

Зитазониум (Zitazonium)

Egis Таблетки 10, 20, 30 и 40 мг

Нолвадекс Д (Nolvadex D)

AstraZeneca Таблетки 20 мг

Тамифен (Tamifen)

Medochemie Таблетки 10, 20 и 40 мг

Тамоксифен (Tamoxifen)

Многие производители Таблетки 10, 20, 30 и 40 мг

эффективности другой гормональной или цитотоксической терапии дозу повышают до 120 мг 2 раза в день.

■ Фулвестрант

Фазлодекс (Faslodex)

AstraZeneca 5% р-р для инъекций: шприц 5 мл

Конкурентный антагонист рецепторов эстрогена, по уровню аффинности к рецепторам сопоставим с эстрадиолом. Кроме того, достоверно снижает экспрессию рецепторов прогестерона.

Показания

Местно-распространенный или диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени.

Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности и в период лактации. Безопасность применения у детей и подростков не установлена.

Побочные действия

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, тромбоэмболические осложнения.

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевыводящих путей; *редко* — вагинальные кровотечения, вагинальный кандидоз.

Другие: головные боли, астения, боль в спине, реакции в месте инъекции; *редко* — галакторея, аллергические реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница).

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Рекомендуемая доза — 250 мг 1 раз в месяц.

Эстрогены

В онкологической практике эстрогены применяют в качестве препаратов 3–4-го ряда для лечения распространенного и метастатического рака молочной железы (у женщин в постменопаузе и мужчин) и рака предстательной железы (в настоящее время эстрогены не рекомендованы для лечения рака предстательной железы).

Основные противопоказания к назначению эстрогенов — эстрогензависимые злокачественные новообразования (рак эндометрия, яичников), нарушение функции печени, тромбофилия. Их не применяют во время беременности и в период лактации.

В качестве побочных действий отмечены тошнота и рвота, боли в животе, холестатическая желтуха, депрес-

сия, мигрень, тромбофлебит и тромбоэмболические осложнения. Кроме того, у мужчин возможны импотенция и гинекомастия, у женщин — прорывные кровотечения.

Подробнее о показаниях, противопоказаниях и побочных действиях эстрогенов см. стр. 541.

■ Гексэстрол

Синэстрол (Synoestrol)

Многие производители 0,1 и 2 % масляный р-р для инъекций: ампула 1 мл

Синтетический эстроген — производное стилибена, для лечения злокачественных новообразований обычно комбинируют препарат с лучевой терапией. Применение при неопухолевых заболеваниях см. стр. 543.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Для лечения запущенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе вводят ежедневно по 1 мл 2 % раствора, постепенно повышая дозу до 5 мл 2 % раствора. Лечение продолжают неопределенно длительное время.

При неоперабельном раке предстательной железы вводят по 3–4 мл 2 % раствора 1 раз в день в течение 2 месяцев, затем по 0,5–1 мл. Курс лечения повторяют 3–4 раза в течение года.

■ Полиэстрадиол

Эстрадулин (Estradurin)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций: флакон 80 мг

Полимер β-эстрадиола и фосфорной кислоты, в организме гидролизуетсся с высвобождением эстрадиола, который по механизму обратной связи приводит к снижению синтеза тестостерона.

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

При неоперабельном раке предстательной железы вводят по 160–320 мг 1 раз в 4 недели.

■ Фосфэстрол

Фосфоэстрол (Phosphoestrolum)

Органика Таблетки 100 мг
Р-р для инъекций 300 мг/ампула 5 мл

Фосфорный эфир диэтилстильбэстрола, под воздействием фосфатаз опухолевой ткани распадается с высвобождением активного вещества, которое и оказывает основное противоопухолевое действие.

Применяют только при неоперабельном раке предстательной железы.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

При неоперабельном раке предстательной железы начальная доза составляет по 1,2 г 1 раз в день в течение 10 суток (при нарушении функции печени,

сердечно-сосудистых заболеваниях дозу снижают до 600 мг/сутки). Далее назначают по 300 мг/сутки в течение 10–20 дней. Для снижения выраженности побочных действий предварительно вводят **антигистаминное средство**.

Поддерживающая терапия: в первые 2 месяца вводят по 300–600 мг 3–4 раза в неделю, в следующие 2 месяца — по 300–600 мг 2 раза в неделю, затем в течение нескольких месяцев — по 300 мг 1 раз в неделю, после чего переходят на введение по 300 мг 1 раз в 2 недели.

Внутрь ▶

Начальная доза составляет 360–480 мг/сутки, поддерживающая — по 240 мг 3 раза в день в течение 2–3 месяцев, затем 120–240 мг/сутки.

■ Эстрадиол

Внутрь ▶

Прогинова (Progynova)

Schering Драже 2 мг эстрадиола валерат

Эстрофем (Estrofem)

NovoNordisk Таблетки 2 мг

Парентерально ▶

Эстрадиола валерат (Estradiol valerat)

Многие производители 1, 2 и 4 % масляный р-р эстрадиола валерата для инъекций: флакон 10 мл

Применение при неопухолевых заболеваниях см. стр. 542.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При неоперабельном раке молочной железы у мужчин и женщин в постменопаузе назначают по 10 мг 3 раза в день в течение не менее 3 месяцев, при раке предстательной железы — по 1–2 мг 3 раза в день.

Парентерально ▶

При неоперабельном раке предстательной железы вводят не менее 30 мг через каждые 1–2 недели.

■ Эстрогены конъюгированные

Премарин (Premarin)

Wyeth-Lederle Таблетки 0,625 и 1,25 мг

Применение при неопухолевых заболеваниях см. стр. 543.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При неоперабельном раке молочной железы у женщин в постменопаузе назначают 10 мг/сутки в течение 3 месяцев, при неоперабельном раке предстательной железы — по 1,25–2,5 мг 3 раза в сутки.

■ Этинилэстрадиол

Микрофоллин (Microfollin)

Gedeon Richter Таблетки 0,05 мг

Этинилэстрадиол (Aethinyloestradiol)

Биореактор Таблетки 0,05 мг

Синтетический эстроген. Применение при неопухолевых заболеваниях см. стр. 543.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При неоперабельном раке предстательной железы у мужчин доза составляет по 0,05–0,1 мг 3 раза в день (одновременно проводят лучевую терапию), постепенно дозу снижают до 0,05 мг/сутки.

При неоперабельном раке молочной железы у женщин старше 60 лет назначают по 1 мг 3 раза в день (одновременно проводят лучевую терапию; по эффективности этинилэстрадиол уступает тамоксифену).

Прогестины

Противоопухолевое действие прогестинов обусловлено влиянием на эндометрий (гестагенная активность), подавлением продукции гонадотропинов гипофизом и эстрогенов и андростендиона надпочечниками, прямым цитотоксическим действием в отношении гормончувствительных клеток опухоли, а также высвобождением фактора некроза опухоли.

В онкологической практике прогестины применяют при метастатическом раке молочной железы (гормонозависимом, рецидивирующем, у женщин в постменопаузе в качестве препаратов 2–3-го ряда) и почечно-клеточной карциноме. Целесообразность применения при метастатическом раке эндометрия в последнее время поставлена под сомнение, т. к. прогестины повышают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, при том что эффективность в продлении жизни не доказана. Уменьшилось также значение прогестинов в лечении рака предстательной железы.

Прогестины не применяют в первые 4 месяца беременности. Осторожно назначают при тромбофилии, нарушении функции печени, депрессии и нежелательности задержки жидкости (сердечной недостаточности, эпилепсии и других ситуациях). Подробнее о показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и применении прогестинов в неонкологической практике см. стр. 544.

■ Гестонорон

Депостат (Depostat)

Schering Масляный р-р для инъекций 200 мг/ампула 2 мл

Дозировка и применение*Внутримышечно* ▶

При раке эндометрия (см. выше) вводят по 200–400 мг 1 раз в 5–7 суток в течение длительного времени.

При аденоме простаты назначают по 200 мг 1 раз в неделю, при необходимости разовую дозу можно увеличить до 300–400 мг.

■ Мегестрол**Мегаплекс (Megaplex)**

Teva Таблетки 40 и 160 мг

Мегейс (Megace)

Bristol-Myers Squibb Таблетки 160 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При раке молочной железы назначают 160 мг/сутки (по 40 мг 4 раза в день), при раке эндометрия (см. выше) — 40–320 мг/сутки. Минимальная длительность лечения — 2 месяца (для оценки эффекта).

При кахексии и анорексии (при сопутствующей ВИЧ-инфекции) назначают по 400–800 мг/сутки.

■ Медроксипрогестерон**Депо-Провера (Depo-Provera)**

Pfizer Суспензия для инъекций 500 мг/флакон 3,3 мл и 1000 мг/флакон 6,7 мл

Медроксипрогестерон (Medroxyprogesterone)

ЛЭНС-фарм Суспензия для инъекций 500 мг/флакон 3,3 мл и 1000 мг/флакон 6,7 мл

Провера (Provera)

Pfizer Таблетки 100 и 500 мг
Гранулы для приема внутрь в виде р-ра: пакеты 200, 500 мг и 1 г

Циклотал (Cyclotal)

CSC Таблетки 100 и 500 мг

Производное прогестерона, оказывает умеренное антиэстрогенное, антиандрогенное и анаболическое действие. В больших дозах (которые используют в онкологической практике) оказывает также глюкокортикоидное действие.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При раке эндометрия (см. выше) и почечно-клеточной карциноме назначают по 200–600 мг/сутки, при раке молочной железы — 400–1200 мг/сутки. Эффект появляется через 8–10 недель. Лечение проводят до тех пор, пока пациент реагирует на лечение.

Внутримышечно ▶

При раке эндометрия (см. выше) и почечно-клеточной карциноме вводят по 500–1000 мг ежене-

дельно, после достижения клинического улучшения назначают по 500 мг 1 раз в месяц.

При раке молочной железы назначают по 500 мг 1 раз в день в течение 28 суток, затем переходят на введение по 500 мг 2 раза в неделю. Лечение проводят до тех пор, пока пациент реагирует на лечение. Если отмечено быстрое прогрессирование заболевания, лечение прекращают.

■ Линестренил**Оргаметрил (Orgametril)**

Organon Таблетки 5 мг

Синтетический прогестин, в организме превращается в норэтистерон.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При раке эндометрия (см. выше) назначают по 30–50 мг/сутки.

■ Норэтистерон**Норколут (Norcolut)**

Gedeon Richter Таблетки 5 мг

Примолют-нор (Primolut-nor)

Schering Таблетки 5 и 10 мг

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

При прогрессирующем раке молочной железы назначают по 40 мг/сутки, при необходимости суточную дозу повышают до 60 мг.

Ингибиторы ароматазы

Имеются 2 типа ингибиторов ароматазы:

- ✓ нестероидные ингибиторы блокируют простетическую группу фермента системы цитохрома P450. Ранние неселективные нестероидные ингибиторы ароматазы (**аминоглутетимид**) подавляли активность также других ферментных групп, сходных по строению с системой цитохрома P450 и, таким образом, вызывали большое количество побочных действий, нередко требовали проведения заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами (иногда и минералокортикоидами) и вступали во взаимодействие со многими препаратами. Современные селективные ингибиторы ароматазы (**анастрозол**, **летрозол**) имеют в 2000 раз большее сродство к ароматазе, чем аминоглутетимид, и не влияют на синтез других стероидных гормонов;
- ✓ стероидные ингибиторы (**эксместан**) замещают место андрогенов в каталитическом центре фермента и, таким образом, необратимо подавляют активность ароматазы (для восстановления активности необходим синтез новых молекул фермента).

Полагают, что **анастрозол**, **летрозол** и **эксеместран** способны заменить тамоксифен в лечении распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

■ Анастрозол

Анастера (Anastera)

Tuteur Таблетки 1 мг

Аримидекс (Arimidex)

AstraZeneca Таблетки 1 мг

Веро-анастрозол (Vero-anastrosol)

Верофарм Таблетки 1 мг

Нестероидный селективный ингибитор ароматазы, снижает продукцию эстрадиола. Не влияет на выработку глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Показания

Распространенный рак молочной железы у женщин в постменопаузе.

Может быть эффективен у женщин с ER-(эстрогенные рецепторы)-отрицательным раком молочной железы и при неэффективности тамоксифена.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек и печени. Не применяют у женщин в пременопаузе.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Диспепсия, приливы, сухость влагалища, истончение волос, алопеция, артериальная гипертензия, тромбофлебит, тромбозмболические осложнения, гриппоподобный синдром, миалгия, артралгия, патологические переломы, слабость, сонливость, беспокойство, синусит, ринит, бронхит, анемия, лейкопения, повышение активности в крови печеночных ферментов, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают 1 мг 1 раз в день.

■ Летрозол

Летротера (Letrotera)

Craveri Таблетки 2,5 мг

Фемара (Femara)

Novartis Таблетки 2,5 мг

Экстраза (Extraza)

Верофарм Таблетки 2,5 мг

Нестероидный ингибитор ароматазы — ингибитор синтеза эстрогенов у женщин в постменопаузе, не влияет на синтез гормонов коры надпочечников.

Показания

Распространенный рак молочной железы у женщин в постменопаузе (после неудачи предшествую-

щей терапии антиэстрогенами). Описано применение препарата для неоадьювантного лечения рака молочной железы (в предоперационном периоде).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции печени. Осторожно назначают при нарушении функции почек (при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин). Не назначают женщинам в пременопаузе.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Тошнота, рвота, диспепсия, анорексия, запор, повышение аппетита, влагалищное кровотечение, истончение волос, приливы, тромбофлебит, периферические отеки, увеличение массы тела, миалгия, артралгия, головная боль, слабость, головокружение, потливость, одышка, сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 2,5 мг 1 раз в день.

■ Эксеместан

Аромазин (Aromasin)

Pfizer Таблетки 25 мг

Необратимый стероидный ингибитор ароматазы, снижает уровень эстрогенов в крови.

Показания

Распространенный рак молочной железы у женщин в постменопаузе (при прогрессировании заболевания на фоне лечения антиэстрогенами или нестероидными ингибиторами ароматазы).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не назначают женщинам в пременопаузе. Осторожно назначают при нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: утомляемость, головокружение, головная боль, бессонница, депрессия, астения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в животе, анорексия, запор, диспепсия, *редко* — нарушение функции печени.

Со стороны системы крови: лимфопения, *редко* — тромбоцитопения, лейкопения.

Другие: приливы, алопеция, периферические отеки, потливость, сыпь.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 25 мг 1 раз в день.

Ингибиторы функции коры надпочечников

Для подавления функции коры надпочечников при синдроме Иценко-Кушинга (в т.ч. вследствие злокачественных новообразований) применяют **митотан**.

■ Митотан

Хлодитан (Chloditanum)

Многие Таблетки 500 мг
производители

Угнетает функцию коры надпочечников без деструкции клеток. Биохимический механизм действия неизвестен.

Снижение концентрации 17-гидроксикортикостероидов отмечается через 2–3 дня после начала терапии, противоопухолевое действие проявляется через 6 недель лечения (у 10 % пациентов клинический эффект развивается спустя 3 месяца). Непрерывный прием препарата более эффективен, чем прерывистые курсы.

Показания

Неоперабельный рак коры надпочечников, синдром Иценко-Кушинга.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции печени (если оно не связано с метастатическим поражением), острые инфекционные заболевания.

Безопасность применения во время беременности не установлена (назначают только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск

для плода). Грудное вскармливание при назначении митотана следует прекратить.

Побочные действия

Со стороны обмена веществ: недостаточность функции коры надпочечников.

Внимание! Тяжелая травма или перенесенный шок требуют временной отмены препарата.

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, депрессия, чрезмерная усталость. При длительном приеме (более 2 лет) описано развитие поведенческих и неврологических расстройств.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита.

Со стороны органов зрения (редко): диплопия, помутнение хрусталика, токсическая ретинопатия.

Другие: гиперпигментация кожи, аллергические реакции, *редко* — гематурия, геморрагический цистит, гриппоподобный синдром, прилив крови к лицу, ортостатическая гипотензия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При раке коры надпочечников начальная доза составляет 2–6 г/сутки на 3–4 приема. Дозу постепенно повышают до 9–10 г/сутки на 3–4 приема, при развитии выраженных побочных действий дозу снижают до максимально переносимой. Максимальная суточная доза — 16 г (в клинических испытаниях использовали до 19 г/сутки). Лечение продолжают пока отмечается эффект.

При синдроме Иценко-Кушинга начальная доза составляет 3–6 г/сутки на 3–4 приема. Поддерживающая доза — по 0,5 г 2 раза в неделю.

Глава 101

Средства для снижения токсичности противоопухолевых препаратов

Для снижения токсичности различных химиотерапевтических средств применяют лейковорин, месну, амифостин, дексразоксан и палифермин.

■ Лейковорин (кальция фолинат)

Кальциумфолинат (Calciumfolinate)

| | |
|--------------|---|
| <i>Ebewe</i> | Капсулы 15 мг 1 % р-р для инъекций: флаконы 3 и 10 мл 0,3 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|--------------|---|

Кальция фолинат (Calcium folinat)

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Капсулы 15 мг 0,25 % р-р для инъекций: ампулы 1 и 10 мл 1 % р-р для инъекций: ампулы 3 и 10 мл и флакон 20 и 30 мл Порошок лиоф. для инъекций: флакон 32,4 мг |
|-----------------------------|--|

Лейковорин (Leucovorin)

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки 15 мг Порошок для инъекций: флаконы 3, 10, 25, 50, 100, 200 и 350 мг 0,3 % р-р для инъекций: ампулы 5 мл 1 % р-р для инъекций: флаконы 3, 5, 10 и 20 мл |
|-----------------------------|---|

Санфицинат (Sanficinat)

| | |
|------------------------|---|
| <i>Sanofi-Winthrop</i> | Порошок для инъекций: флакон 50 мг 0,25 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 10 мл |
|------------------------|---|

Соль фолиниевой кислоты при участии витамина С играет роль активного метаболита фолиевой кислоты. Является антидотом лекарственных препаратов — антагонистов фолиевой кислоты (**метотрексата**), усиливает противоопухолевое действие **фторурацила**.

Показания

- Профилактика чрезмерного угнетения функции костного мозга и развития мукозита при высокодозовом режиме применения **метотрексата**.
- Паллиативное лечение колоректального рака и некоторых других злокачественных новообразований (в комбинации с **фторурацилом**).

Противопоказания

Не применяют при пернициозной и мегалобластной анемии (при гиповитаминозе V_{12}). Избегают одновременного введения с метотрексатом.

Не вводят интратекально.

Во время беременности и в период лактации применяют в случае крайней необходимости.

Побочные действия

Диспептические расстройства, аллергические реакции: бронхоспазм, эритема, лихорадка, кожные проявления.

Дозировка и применение

Назначают внутрь, внутримышечно или внутривенно медленно (струйно или капельно) в дозе 10–25 мг/м² поверхности тела через 24 ч после инфузии метотрексата, затем введение повторяют с интервалом 3–6 ч (всего 4–10 приемов или введений). При передозировке или выраженных побочных действиях **метотрексата** продолжают прием/введение лейковорина до 14 доз в течение 84 ч. Изменение дозы лейковорина в зависимости от скорости выведения метотрексата см. таблицу 98–10 на стр. 844.

Схемы применения вместе с фторурацилом см. таблицу 98–6 на стр. 827.

■ Месна

Уромитексан (Uromitexan)

| | |
|---------------|---|
| <i>Baxter</i> | Таблетки 400 мг 10 % р-р для инъекций: ампулы 2 и 4 мл |
|---------------|---|

Антидот акролеина и 4-гидрокси-ифосфамида — метаболитов **ифосфамида** и **циклофосфамида**, которые оказывают выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря и провоцируют развитие тяжелого геморрагического цистита. Месна не влияет на цитотоксическое действие ифосфамида и циклофосфамида. Не влияет также на развитие гематурии вследствие тромбоцитопении.

Является также муколитическим средством, снижает вязкость мокроты и отделяемого из придаточных пазух и наружного слухового прохода (при применении в виде инстилляций).

Показания

Профилактика уротоксичности при применении **ифосфамида** и **циклофосфамида** в высоких дозах (более 10 мг/кг) или у пациентов высокого риска (при развитии тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря во время предыдущего курса лечения, при заболеваниях мочевого пузыря в анамнезе, после проведения лучевой терапии органов малого таза).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Безопасность применения в период лактации не установлена.

Побочные действия

Так как месну применяют в комбинации с цитотоксическими средствами, разграничить побочные действия месны и проявления токсичности цитостатиков сложно. Описаны следующие побочные действия: тошнота, рвота, диарея, спастические боли в животе (при дозе более 60 мг/кг), усталость, головная боль, боли в конечностях и суставах, депрессия, раздражительность, *редко* — артериальная гипотензия, тахикардия, гематурия, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают 40 % от дозы **ифосфамида** в 3 приема: первый за 2 ч до применения ифосфамида, 2-й и 3-й — через 2 и 6 ч после введения.

Внутривенно ▶

Вводят струйно, разовая доза составляет 20 % от дозы **ифосфамида** или **циклофосфамида**. Первое введение проводят одновременно с введением цитотоксических препаратов, второе и третье — через 4 и 8 ч (общая доза составляет 60 % от дозы цитостатика).

При применении ифосфамида или циклофосфамида в виде 24-часовой инфузии, в начале инфузии вводят месну в дозе 20 % от дозы цитотоксического средства, затем продолжают инфузию в дозе 100 % от дозы цитостатиков в течение 24 ч.

Возможно введение в одном инфузионном растворе с ифосфамидом и циклофосфамидом. Месна несовместима в одном флаконе с **цисплатином**.

■ Амифостин

Этиол (Ethyol)

Schering-Plough Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг

Органический тиофосфат, дефосфорилируется в тканях под влиянием щелочных фосфатаз и защищает здоровые клетки организма от цитотоксического действия некоторых алкилирующих средств (в основном, **цисплатина** и **циклофосфамида**).

Показания

- Профилактика фебрильной нейтропении после применения **цисплатина** и **циклофосфамида** для лечения распространенного рака яичников.
- Профилактика кумулятивной нефротоксичности при применении **цисплатина**.
- Профилактика ксеростомии при проведении лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи.

Описано применение амифостина для защиты легочных фибробластов от повреждающего действия **паклитаксела**.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипотензия, дегидратация.

Осторожно назначают при нарушении функции печени и почек, а также при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Не применяют во время беременности и в период лактации, а также у детей и пожилых (старше 70 лет).

Побочные действия

Снижение артериального давления, *редко* — повышение АД, обморок, покраснение лица, тошнота, рвота, икота, головокружение, сонливость, чихание, гипокальциемия (возможно развитие судорог), аллергические реакции.

На время введения следует прекратить прием **антигипертензивных средств** (возможно чрезмерное снижение АД).

Контроль

Содержание кальция в крови, АД непосредственно после введения.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят за 30 мин до применения цитотоксических средств. В качестве премедикации назначают противорвотные средства (**дексаметазон** 20 мг внутривенно + **антагонисты 5-HT₃ серотониновых рецепторов**; стр. 111). Начальная доза амифостина — 910 мг/м² 1 раз в день. Введение осуществляют в течение 15 мин (при снижении АД скорость введения снижают или введение временно приостанавливают). При необходимости дозу снижают до 740 мг/м².

Следует поддерживать адекватную гидратацию.

Для предупреждения ксеростомии при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи вводят в течение 3 мин по 200 мг/м² 1 раз в день, начиная за 15–30 мин до начала лучевой терапии.

■ Дексразоксан

Кардиоксан (Cardioxan)

Novartis Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 500 мг

Зинекард (Zinecard)

Pfizer Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 250 и 500 мг

Циклическое производное ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), введен в клиническую практику для снижения кардиотоксического действия антрациклиновых антибиотиков (**доксорубицина**, **эпирубицина**). Хорошо проникает в клетку, где преобразуется в активное соединение, образует хелатные соединения с железом и медью и уменьшает образование комплекса доксорубицин-железо и свободных радикалов кислорода.

Показания

Назначают для снижения вероятности и выраженности кардиомиопатии, связанной с введением

кумулятивной дозы **доксорубицина** (имеется клинический опыт применения у женщин с метастатическим раком молочной железы, которые прошли химиотерапию по схеме **FAС** (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид), уже получили кумулятивную дозу доксорубицина 300 мг/м² и у которых ожидается клинический эффект от продолжения лечения доксорубицином).

Не применяют в начале лечения доксорубицином.

Противопоказания

Не используют в тех случаях, когда не применяют антрациклиновые антибиотики. Не назначают во время беременности и в период лактации.

Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Описано более выраженное угнетение функции костного мозга при использовании дексразоксана, чем без него, однако время восстановления кроветворения было одинаковым. Отмечено также снижение противоопухолевого эффекта режима **FAС**.

Хотя при применении дексразоксана отмечено снижение риска развития и тяжести кардиомиопатии, полностью исключить ее невозможно (следует тщательно мониторировать функцию сердца).

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Рекомендуют придерживаться соотношения антрациклиновый антибиотик : дексразоксан = 1 : 10 (на 50 мг/м² **доксорубицина** или **эпирубицина** вводят 500 мг/м²).

Дексразоксан вводят медленно или струйно, через 30 мин после окончания его введения вводят доксорубицин или эпирубицин.

■ Палифермин

Кепиванс (Кериванс)

Amgen

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 6,25 мг

Человеческий фактор роста кератоцитов.

Показания

Лечение орального мукозита у пациентов с гематологическими заболеваниями, получившими миелоаблативную терапию с последующей пересадкой кроветворных стволовых клеток.

Противопоказания

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Нарушение вкуса, утолщение и изменение цвета языка, лихорадка, отеки, артралгия, сыпь, зуд, эритема.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Назначают взрослым в дозе 60 мкг/кг 1 раз в сутки трижды (третье введение выполняют за 24–48 ч до миелоаблативной терапии), затем еще трижды через 24 ч после миелоаблативной терапии, начиная в тот же день, что и пересадка стволовых клеток (но после нее).

Дерматологические средства

| | |
|--|-----|
| 102. Противовоспалительные средства для наружного применения _____ | 892 |
| 103. Наружные средства для лечения инфекций _____ | 895 |
| 104. Средства для лечения псориаза _____ | 899 |
| 105. Средства для лечения акне _____ | 904 |
| 106. Средства для лечения чесотки и педикулеза _____ | 907 |
| 107. Прижигающие средства _____ | 908 |
| 108. Средства для улучшения регенерации и трофики кожи _____ | 909 |

Глава 102

Противовоспалительные средства для наружного применения

В качестве противовоспалительных средств в дерматологии чаще всего применяют глюкокортикоиды наружно.

Новая группа препаратов — нестероидные иммунотропные противовоспалительные средства.

Глюкокортикоиды для наружного применения

Глюкокортикоиды для наружного применения оказывают противовоспалительное и противоотечное, а также противоаллергическое, противозудное и антипролиферативное действие. Системное действие выражено незначительно.

Препараты глюкокортикоидов для наружного применения представлены в таблице 102–1. Комбинацию глюкокортикоидов и **салициловой кислоты** применяют для лечения псориаза.

Комбинированные препараты антибактериальных средств и глюкокортикоидов для наружного применения см. стр. 897; противогрибковых средств и глюкокортикоидов — на стр. 705. Комбинированный препарат для лечения псориаза **бетаметазон + кальципотриол** см. на стр. 900.

Показания

Аллергические дерматозы, острые и хронические формы неаллергических дерматозов, псориаз (кроме распространенной бляшечной формы) и экзема (рефрактерные формы), а также пузырчатка, эксфолиативный дерматит, плоский красный лишай, эритродермия.

Наиболее активные глюкокортикоиды (**бетаметазон, клобетазола пропионат, метилпреднизолона ацепонат, мометазон, флутиказон, фторцинолон**) в большей степени подходят для лечения хронических дерматозов (дискоидной красной волчанки, плоского красного лишая, ладонно-подошвенного псориаза).

Комбинированные препараты с салициловой кислотой — дерматиты, чувствительные к лечению глюкокортикоидами, с явлениями гиперкератоза.

Противопоказания

Туберкулез и сифилис кожи, герпетические поражения кожи, периоральный дерматит, розацеа, кожные реакции в месте вакцинации, новообразования и предраковые заболевания кожи, гиперчувствительность.

Таблица 102–1. Глюкокортикоиды для наружного применения

| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|--------------------------------------|--|--|
| Алклометазон | Афлодерм (Afloderm) <i>Belupo</i> | 0,05 % мазь и крем в тубах 20 и 40 г |
| Бетаметазон | Акридерм (Akriderm) <i>Акрихин</i> | 0,064 % крем в тубах 15 и 30 г |
| | Белодерм (Beloderm) <i>Belupo</i> | 0,05 % крем и мазь в тубах 30 г |
| | Бетновейт (Betnovate) <i>Glaxo</i> | 0,12 % крем и мазь в тубах 20 г |
| | Целестодерм В (Celestoderm V) <i>Schering-Plough</i> | 0,1 % крем и мазь в тубах 15 и 30 г |
| | Целедерм (Celederm) <i>Ферейн</i> | 0,1 % мазь в тубах 15 и 30 г |
| Бетаметазон + салициловая кислота | Акридерм СК (Akriderm SK) <i>Акрихин</i> | Мазь в тубах 15 и 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,64 мг Салициловая кислота, 30 мг |
| | Белосалик (Belosalic) <i>Belupo</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Салициловая кислота, 30 мг Лосьон: флакон 50 мл — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Салициловая кислота, 20 мг |
| | Бетновейт С (Betnovate C) <i>Glaxo</i> | Мазь в тубах 20 г — в 1 г: Бетаметазон, 1,2 мг Салициловая кислота, 30 мг |
| | Дипросалик (Diprosalic) <i>Schering</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Салициловая кислота, 30 мг Лосьон: флакон 30 мл — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Салициловая кислота, 20 мг |
| | Бетадермик (Betadermic) <i>Hexal</i> | Мазь в тубах 25 и 50 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Салициловая кислота, 30 мг |
| | Гидрокортизона ацетат | Гидрокортизон (Hydrocortison) <i>Многие производители</i> |
| Гидрокортизона ацетат + сера | Сульфодекортэм (Sulfodecortem) <i>Нижфарм</i> | Мазь в тубе 25 г — в 1 г: Гидрокортизон, 4 мг Сера осажденная, 100 мг |
| Гидрокортизона бутират | Латикорт (Laticort) <i>Jelfa</i> | 0,1 % крем и мазь в тубах 15 г и лосьон: флакон 15 мл |
| | Локоид (Locoid) <i>Yamanouchi</i> | 0,1 % мазь в тубе 30 г |
| Клобетазола пропионат | Дермовейт (Dermovate) <i>Glaxo</i> | 0,05 % крем и мазь в тубах 25 г |
| | Пауэркорт (Powercort) <i>Glenmark</i> | 0,05 % крем в тубах 15 г |
| | Псоридерм (Psoriderm) <i>Pharmacare</i> | 0,05 % крем и мазь в тубах 25 г 0,05 % раствор: флакон 25 мл |
| Метилпреднизолона ацепонат | Адвантан (Advantan) <i>Schering</i> | 0,1 % крем и мазь в тубах 30 г 0,1 % эмульсия в тубе 20 г |
| Мометазон | Элоком (Elocom) <i>Schering-Plough</i> | 0,1 % крем и мазь в тубах 30 г 0,1 % лосьон: флакон 20 мл |
| | Унидерм (Uniderm) <i>Акрихин</i> | 0,1 % крем в тубах 15 и 30 г |
| | Момат (Momate) <i>Glenmark</i> | 0,1 % мазь и крем в тубах 5 и 15 г |
| Мометазон + салициловая кислота | Элоком С (Elocom S) <i>Schering-Plough</i> | Мазь в тубах 15 и 45 г — в 1 г: Мометазон, 1 мг Салициловая кислота, 50 мг |



| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|----------------------------------|---|---|
| Преднизолон | Преднизолон (Prednisolon) <i>Нижфарм</i> | 0,5 % мазь в тубе 10 г |
| Триамцинолона ацетонид | Полькортолон (Polcortolon) <i>Jelfa</i> | 0,1 % крем и мазь в тубах 30 г |
| | Триакорт (Triacort) <i>Акрихин</i> | 0,1 % мазь в тубе 10 г |
| | Фторокорт (Ftorocort) <i>Gedeon Richter</i> | 0,1 % мазь в тубе 15 г |
| Флуметазон | Локакортен (Locacorten) <i>Jelfa</i> | 0,02 % мазь и крем в тубах 15 г |
| | Флувет (Fluвет) <i>Rusan</i> | 0,02 % крем в тубах 15 и 30 г |
| Флуметазон + салициловая кислота | Лоринден А (Lorinden А) <i>Novartis</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Флуметазон, 0,2 мг Салициловая кислота, 30 мг |
| Флутиказон | Кутивейт (Cutivate) <i>Glaxo</i> | 0,05 % крем в тубах 15 г и 0,005 % мазь в тубах 15 г |
| Фторцинолона ацетонид | Синафлан (Sinaflan) <i>Акрихин, Нижфарм</i> | 0,025 % мазь в тубах 10 и 15 г и линимент в тубе 15 г |
| | Флуцинар (Flucinar) <i>Jelfa</i> | 0,025 % мазь и гель в тубах 15 г |

Не следует наносить глюкокортикоиды в области глаз из-за риска развития катаракты, глаукомы, грибковой и герпетической инфекции; препараты не применяют для лечения варикозного расширения вен нижних конечностей.

Галогенсодержащие глюкокортикоиды избегают наносить на лицо.

Для лечения вторично инфицированных кожных поражений используют комбинированные препараты глюкокортикоидов с антибактериальными средствами (см. стр. 897).

Применение во время беременности, в период лактации и у детей

Во время беременности применяют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (лечение должно быть непродолжительным; препарат наносят на небольшие участки кожи). В период лактации назначают по строгим показаниям, при этом препарат не наносят на кожу молочной железы.

У детей соотношение массы и площади тела выше, чем у взрослых, поэтому у них выше риск развития системных побочных действий. Галогенсодержащие глюкокортикоиды не применяют у детей до 1 года, менее активные препараты — у детей до 6 месяцев. У более старших детей глюкокортикоиды назначают под тщательным наблюдением и в течение короткого промежутка времени.

Побочные действия

Местные реакции: кожный зуд, раздражение, сыпь, редко (чаще при использовании галогенсодержащих глюкокортикоидов) — угри, гипопигментация, стрии,

атрофия кожи, гипертрихоз, телеангиэктазии, замедление заживления ран, развитие вторичной инфекции.

При длительном использовании возможно развитие системных побочных эффектов (см. стр. 567). *Салициловая кислота* усиливает всасывание глюкокортикоидов.

Дозировка и применение

Количество мази или крема, необходимого для покрытия пораженного участка кожи, наносят тонким слоем 1–3 раза в день (в зависимости от препарата). При отсутствии эффекта через 5–7 суток следует пересмотреть проводимое лечение.

Мазь рекомендуют применять при сухой коже, крем — при влажной. Лосьон применяют для лечения поражений волосистой части головы.

Нестероидные противовоспалительные средства для наружного применения

■ Пимекролимус

Элидел (Elidel)
Novartis

1 % крем в тубах 15 г

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением синтеза ряда Т-лимфоцитарных воспалительных цитокинов. Оказывает действие непосредственно в коже, не проникает через кожный барьер. В отличие от глюкокортикоидов не подавляет синтез коллагена и не вызывает атрофии кожи.

Показания

Атопический дерматит (экзема) у взрослых, подростков и детей старше 3 месяцев. Предложен в качестве главного средства лечения заболевания легкой и средней степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают наносить на кожу, пораженную вирусной, грибковой и бактериальной инфекцией.

Побочные действия

Местно: тепло, жжение, *редко* – кожные инфекции (фолликулит, импетиго, герпетическая инфекция, контактный моллюск, папилломы, фурункулы).

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят тонким слоем 2 раза в день все время сохранения симптомов заболевания.

Ограничения суточной дозы и площади нанесения нет.

■ Биен

Дермарэф (Dermaraef)

Белмедпрепараты 5 % мазь в тубах 15, 25 и 30 г

Комплекс полиненасыщенных жирных омега-кислот, оказывает гипоаллергенное действие и стимулирует репаративные процессы.

Показания

Атопический дерматит, неатопическая форма нейродермита, хроническая экзема в стадии обострения, аллергический дерматит, простой контактный дерматит.

Противопоказания

Мокнувшая экзема, сифилис кожи, туберкулез кожи, грибковые и вирусные поражения кожи.

Побочные действия

Зуд, жжение, гиперемия.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят 2 раза в день, длительность лечения определяется тяжестью заболевания: от 6–10 суток при простом и аллергическом дерматите до 20–25 суток при распространенном и хроническом течении дерматита.

Глава 103

Наружные средства для лечения инфекций

Инфекции кожи вызывают бактерии, грибки и вирусы.

Противогрибковые средства см. стр. 698, противовирусные — стр. 719.

Антибактериальные средства для наружного применения

Антибактериальные средства для наружного применения представлены в таблице 103–1 на стр. 896. Их применяют для лечения поверхностных бактериальных инфекций кожи и гнойных ран. Кроме того, **клиндамицин**, **тетрациклин** и **эритромицин** применяют для лечения вульгарных угрей (см. стр. 904), **метронидазол** — розовых угрей. В состав антибактериальных препаратов для наружного применения могут входить **метилурацил** (для усиления репаративных процессов), **тримекаин** (местный анестетик), **коллагеназа** (протеолитический фермент), **соли цинка** (в качестве вяжущего и подсушивающего средства).

Сульфаниламиды наружно применяют, в основном, для лечения ожогов, пролежней и трофических язв. Добавление солей серебра потенцирует бактерицидное действие сульфаниламидов.

В случае тяжелых бактериальных инфекций кожи назначают системную антибактериальную терапию (см. стр. 631).

Комбинированные препараты антибактериальных средств и глюкокортикоидов (см. таблицу 103–2 на стр. 897) применяют при инфицированных аллергических и неаллергических поражениях кожи и инфицированных дерматозах.

Таблица 103–1. Антибактериальные средства для наружного применения

| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|--|--|---|
| Бацитрацин + неомицин | Банеоцин (Banescin) <i>Lek</i> | Мазь в тубе 20 г, в 1 г: Бацитрацин, 250 МЕ Неомицин, 5000 МЕ Порошок для наружного применения: флакон 10 г, в 1 г: Бацитрацин, 250 МЕ Неомицин, 5000 МЕ |
| Клиндамицин | Далацин (Dalacin) <i>Pfizer</i> | 1 % гель в тубе 30 г |
| Линкомицин | Линкомицин (Lincomylin) <i>Многие производители</i> | 2 % мазь в тубах 10 и 15 г |
| | Линкоцел (Lincocel) <i>Борисовский ЗМП</i> | 3,5 % мазь в тубах 15 и 25 г |
| Метронидазол | Метрогил (Metrogyl) <i>Unique</i> | 1 % желе в тубах 30 и 50 г |
| | Метронидазол (Metronidazol) <i>Jelfa</i> | 1 % гель в тубе 15 г |
| Мупироцин | Бактробан (Bactroban) <i>Glaxo</i> | 2 % мазь в тубах 3 и 15 г |
| Неомицин | Неомициновая мазь (Ungventum Neomycini) <i>Многие производители</i> | 0,5 и 2 % мазь в тубах 15 и 30 г |
| Тетрациклин | Имекс (Imex) <i>Merz</i> | 3 % мазь в тубе 20 г |
| | Тетрациклиновая мазь (Tetracycline ointment) <i>Нижфарм</i> | 3 % мазь в тубах 10, 15 и 30 г |
| Фузидиевая кислота | Фуцидин (Fucidin) <i>Leo</i> | 2 % мазь и крем в тубах 15 г |
| Хлорамфеникол | Левомецетин (Laevomycesin) <i>Акрихин</i> | 5 % линимент в тубе 25 г |
| | Синтомицин (Synthomycesin) <i>Многие производители</i> | 1, 5 и 10 % линимент в тубах и банках по 25 г |
| Хлорамфеникол + метилурацил | Левомеколь (Levomecol) <i>Многие производители</i> | Мазь в тубе 40 г и банке 100 г — в 1 г: Хлорамфеникол, 7,5 мг Метилурацил, 40 мг |
| Хлорамфеникол + сульфадиметоксин + метилурацил + тримекаин | Левосин (Levosin) <i>Акрихин, Нижфарм</i> | Мазь в банке 50 г — в 1 г: Хлорамфеникол, 10 мг Сульфадиметоксин, 40 мг Метилурацил, 40 мг Тримекаин, 30 мг |
| Хлорамфеникол + коллагеназа | Ируксол (Iruksol) <i>Pлива</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Хлорамфеникол, 10 мг Коллагеназа, стандартизированная по активности коллагеназы 0,6 ЕД, протеиназы — 0,12 ЕД |
| Эритромицин | Эритромициновая мазь (Unguentum Erythromycini) <i>Многие производители</i> | Мазь 10 000 ЕД/г в тубах |
| | Эрифлюид (Eryfluid) <i>Pierre Fabre</i> | 4 % р-р для наружного применения: флакон 30 мл |
| Эритромицин + цинка ацетат | Зинерит (Zinerit) <i>Yamanouchi</i> | Порошок для приготовления наружного раствора: флакон 30 мл в 1 мл: Эритромицин, 40 мг Цинка ацетат, 12 мг |
| Сульфаниламиды | | |
| Сульфадиазин серебра | Сульфаргин (Sulfargin) <i>Таллиннский фармацевтический завод</i> | 1 % мазь в тубе 50 г |



| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|-------------------------------------|---|---|
| Сульфаниламиды | | |
| | Дермазин (Dermazin) <i>Lek</i> | 1 % мазь в тубе 50 г и банке 250 г |
| | Силвадерм (Silvaderm) <i>Pharmacare</i> | 1 % крем в тубах 50, 200 и 500 г |
| Сульфадиазин серебра + хлоргексидин | Сильвацин (Silvacin) <i>Rusan</i> | Крем в тубах 15 и 30 г и банках 250 г — в 1 г: Сульфадиазин серебра, 10 мг Хлоргексидин, 2 мг |
| Сульфаниламид | Стрептоцид (Streptocid) <i>Многие производители</i> | 5 % линимент и 10 % мазь в тубах |
| Сульфатиазол серебра | Аргосульфан (Argosulfan) <i>Jelfa</i> | 2 % крем в тубе 40 г и банке 400 г |

Таблица 103–2. Комбинированные препараты антибактериальных средств и глюкокортикоидов

| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|---|--|--|
| Бетаметазон + гентамицин | Акридерм ГЕНТА (Akriдерm GENTA) <i>Акрихин</i> | Мазь в тубах 15 и 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,64 мг Гентамицин, 1 мг |
| | Белогент (Belogent) <i>Belupo</i> | Крем в тубе 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Гентамицин, 1 мг |
| | Дипрогент (Diprogent) <i>Schering-Plough</i> | Крем и мазь в тубах 15 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Гентамицин, 1 мг |
| | Целедерм с гентамицином (Celederm with gentamycin) <i>Ферейн</i> | Крем в тубах 15 г |
| | Целестодерм В с гентамицином (Celestoderm V with garamycin) <i>Schering-Plough</i> | Крем и мазь в тубах 15 и 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 1 мг Гентамицин, 1 мг |
| Бетаметазон + гентамицин + клотримазол ¹ | Акридерм ГК (Akriдерm GK) <i>Акрихин</i> | Мазь в тубах 15 и 30 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,64 мг Гентамицин, 1 мг Клотримазол, 10 мг |
| | Кандидерм (Candiderm) <i>Glenmark</i> | Крем в тубах 15 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,25 мг Гентамицин, 1 мг Клотримазол, 10 мг |
| | Тридерм (Triderm) <i>Schering-Plough</i> | Крем и мазь в тубах 15 г — в 1 г: Бетаметазон, 0,5 мг Гентамицин, 1 мг Клотримазол, 10 мг |
| Бетаметазон + гентамицин + миконазол | Бетновейт ГМ (Betnovate GM) <i>Glaxo</i> | Мазь в тубах 20 г — в 1 г: Бетаметазон, 1,2 мг Гентамицин, 1,7 мг Миконазол, 20 мг |
| Бетаметазон + фузидиевая кислота | Фуцикорт (Fucicort) <i>Leo</i> | Крем в тубе 15 г — в 1 г: Бетаметазон, 1 мг Фузидиевая кислота, 20 мг |
| Гидрокортизон + натамицин ¹ + неомицин | Пимафукорт (Pimafucort) <i>Yamanouchi</i> | Крем и мазь в тубах 15 г — в 1 г: Гидрокортизон, 10 мг Натамицин, 10 мг Неомицин, 3,5 мг |
| Гидрокортизон + окситетрациклин | Гиоксизон (Gioxysion) <i>Акрихин, Нижфарм</i> | Мазь в тубе 10 г — в 1 г: Гидрокортизон, 10 мг Окситетрациклин, 30 мг |



| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска |
|--|---|--|
| Гидрокортизон + окситетрациклин | Оксикорт (Oxycort) <i>Jelfa</i> | Мазь в тубе 30 г — в 1 г: Гидрокортизон, 10 мг Окситетрациклин, 30 мг |
| | Оксикорт (Oxycort) <i>Polfa</i> | Аэрозоль: флакон 55 мл — содержит Гидрокортизон, 100 мг Окситетрациклин, 300 мг |
| Гидрокортизон + фузидиевая кислота | Фуцидин Г (Fucidin G) <i>Leo</i> | Крем в тубе 15 г — в 1 г: Гидрокортизон, 10 мг Фузидиевая кислота, 20 мг |
| Гидрокортизон + хлорамфеникол | Кортомицетин (Cortomycetin) <i>Нижфарм</i> | Мазь в тубе 15 г — в 1 г: Гидрокортизон, 5 мг Хлорамфеникол, 2 мг |
| Преднизолон + клиохинол ² | Дермозолон (Dermosolon) <i>Gedeon Richter</i> | Мазь в тубе 5 г — в 1 г: Преднизолон, 5 мг Клиохинол, 30 мг |
| Триамцинолон + граммицидин + неомицин + нистатин | Неодерм (Neoderm) <i>Pharmacare</i> | Триамцинолона ацетонид, 1 мг Грамицидин, 250 мкг Неомицин, 2,5 мг Нистатин, 100 тыс. МЕ |
| Триамцинолон + тетрациклин | Полькортолон ТС (Polcortolon TC) <i>Polfa</i> | Аэрозоль: флакон 30 мл — содержит Триамцинолон, 10 мг Тетрациклин, 400 мг |
| Флуметазон + клиохинол ² | Лоринден С (Lorinden C) <i>Jelfa</i> | Мазь в тубе 15 г — в 1 г: Флуметазон, 0,2 мг Клиохинол, 30 мг |
| Фторцинолона ацетонид + неомицин | Флуцинар Н (Flucinar N) <i>Jelfa</i> | Мазь в тубе 15 г — в 1 г: Фторцинолон, 0,25 мг Неомицин, 5 мг |

¹Клотримазол и натамицин — противогрибковые средства.

²Клиохинол (йодхлороксихинолин) — бактерицидное и фунгицидное средство.

Глава 104

Средства для лечения псориаза

Псориаз — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи, обусловленное пролиферацией эпидермальных клеток с последующим увеличением числа ороговевающих клеток, которые содержат патологический кератин. Лечение предусматривает применение кератолитических средств (растворяющих патологический кератин) и средств, ингибирующих гиперпролиферацию кератоцитов.

Лекарственные средства при псориазе применяют как местно, так и системно. При легкой форме заболевания может быть достаточно применения смягчающих кремов. В более серьезных случаях местно применяют **аналоги витамина D** и другие средства: **нефть нафталанскую, пиритион цинк**. Сохраняют свое значение мази, содержащие **деготь, серу и салициловую кислоту**. Деготь, нефть нафталанская и сера приемлемы для длительного лечения, однако косметические недостатки (загрязнение белья, неприятный запах) ограничивают их применение.

Глюкокортикоиды для наружного применения (чаще в комбинации с салициловой кислотой; см. таблицу 102–1 на стр. 893–894) при псориазе назначают с осторожностью (под наблюдением специалиста), т.к. хотя они способствуют стиханию процесса, после их отмены возможно прогрессирование заболевания (описано развитие тяжелого пустулезного псориаза). Кроме того, использование глюкокортикоидов сопряжено с развитием нежелательных побочных действий. Может быть целесообразно применение умеренно активных глюкокортикоидов для лечения псориазического поражения лица и сгибаемой поверхности конечностей (**гидрокортизон, метилпреднизолон ацепонат**; см. стр. 893). Для лечения псориазического поражения волосистой части головы применяют более мощные глюкокортикоиды (например, **бетаметазон** или **фторцинолон**).

В тяжелых случаях системно назначают **ретиноиды**. К препаратам резерва относят иммунодепрессанты: **азатиоприн** (см. стр. 801), **циклоsporин** (стр. 803), **метотрексат** (стр. 843) и **гидроксикарбамид** (гидроксимочевина; стр. 851).

К другим методам лечения псориаза относят ультрафиолетовое облучение (УФО). Фотохимиотерапия предполагает одновременное применение длинноволновых ультрафиолетовых лучей и **фотосенсибилизирующих** средств, которые усиливают эффективность УФО. Длительное применение фотосенсибилизирующих средств и УФО повышает риск развития плоскоклеточного рака кожи.

При неэффективности проводимого лечения (включая применение глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и УФО) используют антагонисты фактора некроза опухоли (**адалимумаб, инфликсимаб** и **этанерцепт**; смотри стр. 621) и некоторые другие биологические рекомбинантные средства, снижающие функцию Т-лимфоцитов: **эфализумаб** и **алефацепт**.

Местные средства для лечения псориаза

Местные средства при псориазе назначают как в виде монотерапии, так и в комбинации с системной терапией и УФ облучением. Лекарственные средства применяют в виде мази (хорошо удаляют чешуйки) или крема (смягчают кожу); раствор для наружного применения (лосьон) и гель подходит для лечения поражений волосистой части головы.

Препараты витамина D

Препараты витамина D **кальцитриол** и **кальцитриол**, взаимодействуя со специфическими рецепторами в кератоцитах, вызывают дозозависимое торможение пролиферации этих клеток и ускоряют их морфологическую дифференциацию. Их применение для лечения бляшечного псориаза. Избегают назначения препаратов витамина D при нарушениях метаболизма кальция, а также при прогрессирующем и пустулезном псориазе (из-за повышенного риска развития гиперкальциемии). Возможно также усугубление течения псориаза.

Показания

Псориаз легкой и средней степени.

Противопоказания

Гиперчувствительность, прогрессирующий и пустулезный псориаз, заболевания, сопровождающиеся нарушением кальциевого обмена, выраженное нарушение функции почек и печени.

Избегают использовать на лице. При одновременном лечении ультрафиолетом применяют не ранее, чем через 2 ч после лечения (УФ разрушает витамин D₃).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у пациентов младше 18 лет не установлена (детям назначают с осторожностью).

Побочные действия

Редко — преходящее раздражение кожи, перiorальный дерматит, фотосенсибилизация, в отдельных случаях — папулы, пустулы, везикулы.

Взаимодействие с другими препаратами

Избегают наносить препараты витамина D одновременно с **салициловой кислотой** (из-за химичес-

кой несовместимости).

■ Кальципотриол

Дайвонекс (Daivonex)

Leo 0,005 % крем и мазь в тубах 30 и 100 г
0,005 % р-р для наружного
применения: флаконы 30 и 60 мл

Псоркутан (Psorcutan)

Schering 0,005 % крем и мазь в тубах 30 г
0,005 % р-р для наружного
применения: флаконы 30 и 60 мл

Активный метаболит витамина D₃.

Дозировка и применение

Крем, мазь ▶

Наносят на кожу тонким слоем 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 15 г крема, недельная — 100 г. Максимальная длительность лечения кремом — 6–8 недель, мазью — 1 год.

Раствор наружный ▶

Наносят на пораженный участок тела и слегка втирают. Максимальная недельная доза — 60 мл.

При одновременном применении мази, крема и наружного раствора совокупная доза кальципотриола составляет 5 мг/нед.

■ Кальципотриол + бетаметазон

Дайвобет (Daivobet)

Leo Мазь в тубах 15, 30 и 60 г — в 1 г:
Кальципотриол, 50 мкг
Бетаметазон, 0,5 мг

Комбинированный препарат витамина D₃ и глюкокортикоида.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Для начального лечения обрабатывают 1 раз в день не более 30 % поверхности тела в течение до 4 недель. Максимальная суточная доза — 15 г крема, недельная — 100 г.

■ Кальцитриол

Силкис (Silkis)

Galderma Мазь 3 мкг/г в тубах 30 и 100 г

Активная форма витамина D₃.

Применение для лечения остеопороза, остеодистрофии и рахита см. стр. 602.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на кожу тонким слоем 2 раза в день; не рекомендуют обрабатывать более 35 % поверхности тела в сутки. Максимальная суточная доза — 30 г крема.

Другие местные средства для лечения псориаза

■ Деготь

Деготь березовый

Многие Производители Флаконы 10, 20, 200 и 400 г

Фридерм деготь (Freederm tar)

Schering-Plough 0,5 % шампунь: флаконы 150 мл

Препараты древесного или каменноугольного дегтя оказывают противовоспалительное и кератопластическое действие, способствуют удалению жира и чешуек.

Показания

Псориаз, экзема, чешуйчатый лишай, трихофития.

Шампунь: псориаз волосистой части головы, себорея.

Противопоказания

Гиперчувствительность, пустулезный псориаз, вторичная инфекция кожи. Осторожно применяют при выраженном нарушении функции почек.

Назначают во время беременности.

Побочные действия

Раздражение, угреподобные высыпания, фотосенсибилизация.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки 1–3 раза в день в виде кратковременных аппликаций, а также в концентрации 5–15 % в составе мази или пасты. Чем более выражен воспалительный процесс, тем меньшую концентрацию применяют.

Шампунь: применяют 1–2 раза в неделю. Курс лечения: при псориазе — 8–12 недель, при себорее — 4–17 недель.

■ Сера (серная мазь)

Сера взаимодействует с органическими соединениями, образуя сульфиды и пентатионовую кислоту, и оказывает противомикробное и противопаразитарное действие. Сульфиды обладают также кератопластическими свойствами.

Показания

Себорея, псориаз, чесотка.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают попадания в глаза, на слизистые и в полость рта.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на кожу 1 раз в сутки (вечером).

■ Салициловая кислота

Салициловая кислота при местном применении оказывает антисептическое и кератопластическое (в низкой концентрации) или кератолитическое (в высокой концентрации) действие, подавляет функцию потовых и сальных желез. Применяют в виде 2–10 % мази, 1–2 % спиртового раствора, а также серно-салициловой (2 и 5 %) мази. Комбинированные препараты глюкокортикоидов и салициловой кислоты см. таблицу на стр. 893–894.

Показания

Себорейный дерматит, псориаз, обыкновенные угри, экзема, ихтиоз, гиперкератоз, дерматофития.

Противопоказания

Избегают попадания в глаза, на слизистые и в полость рта.

Побочные действия

Аллергические реакции, сухость и раздражение кожи. При обработке очень большой поверхности возможно проявление токсичности.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. При гиперкератозах используют 2–10 % концентрацию препаратов, при грибковых инфекциях — 2–10 %, при угрях — 1–2 %, для удаления комедонов и бородавок — 10 % и выше.

■ Нефть нафталанская**Нафталанской нефти линимент (Linimentum Naphthalani liquidum)**

Ретиноиды 10 % линимент в банке 25 г

Оказывает противовоспалительное и антисептическое действие, стимулирует процессы заживления. Повышает проницаемость кожи для других лекарственных средств.

Показания

Псориаз, экзема, дерматиты, нейродермит, себорея, фурункулы, пиодермия, крапивница, рожа, пролежни.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек, геморрагический синдром, выраженная анемия.

Побочные действия

Сухость кожи (может быть необходимо применение смягчающих кремов или перерыв в лечении в течение 2–3 суток), фурункулез.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день.

■ Пиритион цинк**Скин-кап (Skin-cap)**

ИНВАР

0,2 % мазь в тубе 50 г

0,2 % аэрозоль наружный баллон 100 мл

1 % шампунь: флакон 150 мл

Фридерм цинк (Frederm zinc)

Schering-Plough

2 % шампунь: флакон 150 мл

Вызывает цитостаз клеток, находящихся в состоянии гиперпролиферации, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, оказывает противобактериальное и противогрибковое действие.

Показания

Псориаз, экзема, дерматиты, нейродермит, себорея, эритразма.

Шампунь: псориаз, себорея, перхоть, зуд.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают одновременного применения с *глюкокортикоидами для наружного применения*.

Назначают во время беременности.

Побочные действия

Сухость и раздражение кожи, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Аэрозоль наносят с расстояния 15 см 2–3 раза в день.

Крем наносят тонким слоем 2–3 раза в день в течение 5 недель (при псориазе), 2 недели (при себорее) или до полного исчезновения симптомов.

Шампунем моют голову 2–3 раза в неделю в течение 2 недель, затем продолжают периодически пользоваться им в течение 1,5–2 месяцев.

Ретиноиды**■ Ацитретин****Неотигазон (Neotigason)**

Roche

Капсулы 10 и 25 мг

Производное ретиноевой кислоты, нормализует процессы обновления, дифференцировки и ороговевания.

ния клеток кожи. При псориазе назначают в комбинации с местными средствами и УФ облучением. Терапевтический эффект развивается обычно через 2–4 недели и достигает максимума после 4–6 недель лечения.

Показания

Псориаз эритродермия, пустулезный псориаз, тяжелый врожденный ихтиоз, лишай, болезнь Дарье (фолликулярный кератоз).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к витамину А и другим ретиноидам), выраженное нарушение функции почек и печени.

Противопоказан одновременный прием *ретиноидов, витамина А* (в дозе более 4000–5000 МЕ), *метотрексата* (из-за повышения риска поражения печени) и *тетрациклинов* (возможно повышение внутричерепного давления).

Не применяют во время беременности (применяют надежную контрацепцию все время лечения и еще 2 года после его окончания) и в период лактации. Осторожно назначают детям.

Побочные действия

Сухость кожи, хейлит, трещины в углу рта, истончение и шелушение кожи, гингивит, алопеция, фотосенсибилизация, ухудшение переносимости контактных линз, повышение внутричерепного давления, тошнота, головная боль, нарушение сумеречного зрения, гиперкальциемия, повышение в крови активности печеночных ферментов и концентрации холестерина и триглицеридов, артралгия, миалгия, гипертония и кальциноз тканей.

Контроль

Функция печени (1 раз в 1–2 недели в начале лечения, через 2 месяца и после прекращения приема препарата — каждые 3 месяца), липидный профиль, *при сопутствующем сахарном диабете* — концентрация глюкозы в крови, *у детей* — рост и развитие костей.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Взрослым назначают по 25–30 мг (при болезни Дарье — 10 мг) 1 раз в день в течение 2–4 недель, затем по 25–50 мг 1 раз в день в течение 6–8 недель (при врожденном ихтиозе и болезни Дарье — не более 50 мг/сутки в течение до 6 месяцев). Возможно увеличение максимальной суточной дозы до 75 мг.

Детям назначают 0,5 мг/кг/сутки, при необходимости на короткий промежуток времени дозу можно увеличить до 1 мг/кг/сутки (не более 35 мг/сутки). Поддерживающая доза — минимально эффективная.

Фотосенсибилизирующие средства

■ Аммифурин

Аммифурин (Ammifurin)

Вилар 0,3 % р-р для наружного применения: флакон 50 мл
Таблетки 20 мг

Смесь фурукумаринов, сенсибилизирует кожу к воздействию света и стимулирует образование меланина под действием ультрафиолета.

Показания

Псориаз (в комбинации с УФО кожи).

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые заболевания ЖКТ, острые и хронические заболевания печени и почек, сахарный диабет, туберкулез, заболевания крови, сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, диспепсия.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают после еды (обычно запивая молоком) 0,8 мг/кг (не более 80 мг) за 2 ч до УФО кожи. Максимальная курсовая доза — 2–3 г, повторные курсы лечения проводят через 1–1,5 месяца.

Наружно ▶

Наносят раствор на пораженные участки за 1 ч до УФО кожи. Максимальная курсовая доза — 1–2 флакона, повторные курсы лечения проводят через 1–1,5 месяца.

При обширных поражениях комбинируют наружное применение и прием препарата внутрь.

■ Метоксален

Оксорален (Oxoralen)

ICN Капсулы 10 мг

В клетках эпителия кожи образует ковалентные связи с ДНК и повышает их чувствительность к повреждающему воздействию ультрафиолетового облучения спектра А (320–400 нм). Максимальная фоточувствительность кожи отмечена через 1,5–2 ч, замедленная эритема достигает максимума через 48–72 ч, после чего происходит формирование здорового рогового слоя (в течение нескольких недель).

Показания

Тяжелый псориаз (в комбинации с УФО кожи).

Противопоказания

Гиперчувствительность к УФО, афакия, выраженные нарушения функции почек и печени, порфирия, меланома, плоскоклеточный рак кожи.

Осторожно назначают во время беременности, в период лактации и детям младше 12 лет.

Побочные действия

Со стороны ЦНС: головокружение, нервозность, бессонница, депрессия.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота.

Со стороны кожи: эритема, зуд, ожоги.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Принимают за 1,5–2 ч до УФО кожи по 20–40 мг через день. Курс лечения — 1–3 месяца.

Биологические средства**■ Эфализумаб****Раптва (Raptiva)**

Merck Serono

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 125 мг

Гуманизированные человеческие моноклональные антитела ингибируют взаимодействие активированных Т-лимфоцитов с другими типами клеток, в частности кератиноцитами и клетками эндотелия сосудов, подавляя функциональную активность Т-хелперов, естественных киллеров, цитотоксических Т-клеток, блокирует выход лимфоцитов из сосудистого русла. Способствует снижению выраженности симптомов и клинических проявлений псориаза.

Внимание! В 2008 году в связи с неблагоприятным профилем побочных действий (развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у отдельных пациентов, описаны смертельные случаи) лицензия на продажу препарата в странах Евросоюза была приостановлена.

Показания

Тяжелый псориаз при неэффективности или непереносимости другого лечения, включая применение иммунодепрессантов и УФО.

Противопоказания

Гиперчувствительность, иммунодефицит, активный туберкулез, тяжелые инфекции, наличие злокачественных новообразований в анамнезе.

Осторожно назначают при снижении числа тромбоцитов, нарушении функции почек и печени.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей и подростков.

Побочные действия

Реакции гиперчувствительности, астения, гриппоподобный синдром, лейкоцитоз, артралгия, обострение течения псориаза (требует отмены препарата), *редко* — тромбоцитопения, реакции в месте инъекции, полирадикулонейропатия.

Контроль

Общий анализ крови, включая число лейкоцитов и тромбоцитов.

Дозировка и применение

Подкожно ▶

Вводят в дозе 700 мкг/кг 1 раз в неделю, затем дозу повышают до 1 мг/кг. При отсутствии эффекта в течение 12 недель препарат отменяют.

■ Алефацепт**Амевив (Ameviv)**

Biogen

Порошок лиоф. для инъекций: флакон 15 мг

Комплекс LFA3 и Fc фрагмента иммуноглобулина Ig G1. Оказывает свое действие за счет подавления функции CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Показания

Тяжелый псориаз при неэффективности или непереносимости другого лечения, включая применение иммунодепрессантов и УФО.

Противопоказания

Гиперчувствительность, иммунодефицит, активные инфекции, наличие злокачественных новообразований в анамнезе.

Осторожно назначают пожилым пациентам.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей и подростков.

Побочные действия

Головокружение, тошнота, зуд, реакции гиперчувствительности, гриппоподобный синдром, реакции в месте инъекции, *редко* — гепатотоксичность (требует отмены препарата).

Возможно развитие лимфопении, серьезных инфекций, имеется также риск развития злокачественных новообразований.

Контроль

Число лейкоцитов (не начинают лечения при уровне CD4+ Т-лимфоцитов ниже нормы; снижение их уровня ниже 250/мкл требует приостановки лечения, если этот низкий уровень сохраняется в течение месяца. лечение прекращают).

Дозировка и применение

Внутримышечно ▶

Назначают в дозе 15 мг 1 раз в неделю, курс — 12 недель. После 12-недельного перерыва и при условии нормального уровня Т-лимфоцитов возможно проведение повторного курса.

Глава 105

Средства для лечения акне

Причиной появления акне (угрей) является стимуляция функции сальных желез андрогенами (у женщин и мужчин). Присоединение инфекции, вызываемой *Propionibacterium acne*, усиливает процесс кератинизации в сальных протоках.

Акне легкой и средней степени тяжести лечат антисептическими средствами для наружного применения: **бензоила пероксидом**, **азелаиновой кислотой**, **салициловой кислотой** (см. стр. 901). При их неэффективности в течение 2 месяцев назначают антибактериальные препараты для наружного применения, содержащие **克林дамицин**, **эритромицин** или **тетрациклин** (см. таблицу на стр. 896). Курс лечения составляет обычно 6 месяцев. Для эрадикации устойчивых пропиобактерий чередуют применение антибактериальных средств и антисептиков.

При вульгарных угрях средней и тяжелой степени, которые плохо поддаются лечению местными средствами, назначают антибактериальные средства внутрь (см. таблицу 105–1) в течение длительного времени (4–6 месяцев, в отдельных случаях до 2 лет и более). При недостаточном эффекте антибиотика (в течение 3 месяцев) его следует сменить. В настоящее время отмечается рост устойчивости пропиобактерий к эритромицину. Следует помнить также о перекрестной устойчивости между эритромицином и линкозамидами. Подробнее о системной антибактериальной терапии см. стр. 628.

У женщин для лечения акне используют **оральные контрацептивы** (см. стр. 515) или комбинированные гормональные средства с антиандрогеном (стр. 540).

Для лечения комедонов (черных угрей) назначают **ретиноиды** для наружного применения. В тяжелых случаях, при неэффективности общепринятого лечения, назначают ретиноиды внутрь.

Таблица 105–1. Антибактериальные средства, принимаемые внутрь для лечения акне

| | |
|-------------|-------------------------|
| Тетрациклин | 500 мг 2 раза в день |
| Доксициклин | 100–200 мг 1 раз в день |
| Эритромицин | 500 мг 2 раза в день |

Местные средства для лечения акне

■ Азелаиновая кислота

| | |
|----------------------------|---|
| Скинорен (Skinoren) | |
| Schering | 15 % гель в тубах 5, 30 и 50 г 20 % крем в тубах 30 и 50 г |

Оказывает умеренное цитотоксическое действие (ингибирует синтез клеточных белков), нормализует процесс кератинизации, оказывает также противомикробное и противовоспалительное действие. Клинический эффект развивается через 2–4 недели лечения.

Показания

Акне, себорейный дерматит, патологическая гиперпигментация (в т. ч. во время беременности).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Применяют во время беременности и в период лактации по показаниям.

Побочные действия

Редко: раздражение кожи, эритема, чувство жжения, зуд, шелушение.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят крем 2 раза в день в течение не менее 2–4 месяцев. В случае сильного раздражения кожи препарат можно применять 1 раз в сутки или на время отменить.

■ Бензоила пероксид

Базирон АС (Basiron АС)

Galderma 2,5, 5 и 10 % гель в тубах 40 г

Экларан (Eclaran)

Pierre Fabre 5 и 10 % гель в тубах 45 г

Оказывает антибактериальное действие в отношении *Propionibacterium acne*, обладает умеренным кератолитическим эффектом, подавляет продукцию жира в сальных железах.

Показания

Акне легкой и средней степени тяжести (при тяжелой форме акне применяют в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают попадания в глаза, на слизистые и в ротовую полость.

Не рекомендуют применять во время беременности, в период лактации и у детей младше 12 лет.

Побочные действия

Раздражение, шелушение, отек и сухость кожи (особенно в начале лечения), аллергический дерматит, обесцвечивание волос.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки 1 раз в день (в тяжелых случаях — 2 раза в день). Начинают лечение

с меньшей концентрации препарата, концентрацию повышают постепенно. При появлении сухости и шелушения препарат назначают реже или снижают его концентрацию; при сильном воспалении и жжении препарат смывают с мылом, на следующий день лечение возобновляют.

Ретиноиды

Ретиноиды назначают как местно, так и системно. Клинический эффект при лечении акне развивается через 4–8 недель, стойкий эффект — через 3 месяца. Лечение обычно продолжают до тех пор, пока прекратят появляться новые элементы.

Не рекомендуют использовать ретиноиды наружно при обширных поражениях (назначают лечение внутрь). Избегают нанесения препаратов на слизистые, поврежденную, загоревшую и экзематозную кожу, а также при выраженном шелушении (например, после применения *бензоила пероксида*).

■ Адапален

| | |
|---|--------------------------------|
| Дифферин (Differin) <i>Galderma</i> | 0,1 % гель и крем в тубах 30 г |
| Клензит (Klenzit) <i>Glenmark</i> | 0,1 % гель в тубах 15 г |

Оказывает противовоспалительное и комедонолитическое действие, нормализует процессы кератинизации и дифференциации эпидермиса. Системное действие практически отсутствует.

Показания

Акне.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают УФ-облучения.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Покраснение и шелушение кожи.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Крем или гель наносят, не втирая, 1 раз в сутки перед сном на пораженные участки тела. Возможна комбинация с другими препаратами (утром).

■ Адапален + клиндамицин

| | |
|---|--|
| Клензит-С (Klenzit-C) <i>Glenmark</i> | Гель в тубах 15 г — в 1 г: Адапален, 1 мг Клиндамицин, 10 мг |
|---|--|

■ Третиноин

Локацид (Locacid)

| | |
|---------------------|---|
| <i>Pierre Fabre</i> | 0,05 % крем в тубе 30 г 0,1 % р-р для наружного применения: флакон 15 мл |
|---------------------|---|

Ретин-А (Retin-A)

| | |
|----------------------|-------------------------|
| <i>Janssen-Cilag</i> | 0,05 % крем в тубе 30 г |
|----------------------|-------------------------|

Природный метаболит ретинола (витамина А) — полностью-транс-ретиноевая кислота, при местном применении обладает кератолитическим и комедонолитическим действием.

Внутри применяют для индукции дифференциации и подавления пролиферации трансформированных клеток гемопоэза (см. стр. 872).

Показания

Акне, синдром Фавра-Ракушо.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Избегают УФ-облучения.

Не применяют во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Гиперемия, отечность и шелушение кожи, временные очаги гипер- или гипопигментации, *редко* — аллергический дерматит.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки тела 1 раз в сутки (обычно на ночь, выдерживают экспозицию 6 ч, в начале лечения у пациентов с сухой и светлой кожей — 30 мин). Курс лечения — 6–14 недель.

■ Изотретиноин

Роаккутан (Roaccutane)

| | |
|--------------|--------------------|
| <i>Roche</i> | Капсулы 10 и 20 мг |
|--------------|--------------------|

Ретиноевая мазь (Retinoic ointment)

| | |
|------------------|-------------------------|
| <i>Ретиноиды</i> | 0,05 % мазь в тубе 10 г |
|------------------|-------------------------|

Ретасол (Retasol)

| | |
|------------------|--|
| <i>Ретиноиды</i> | 0,025 % р-р для наружного применения: флакон 50 мл |
|------------------|--|

13-Цис-ретиноевая кислота — биологически активная форма витамина А. Способствует нормализации терминальной дифференциации клеток, тормозит гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчает его эвакуацию.

Показания

Внутри: акне тяжелой степени.

Наружно: папуло-пустулезная форма акне, себорея, розацеа, периоральный дерматит.

Ректально: рецидивирующее акне, сыпь с себореей.

Противопоказания

Гиперчувствительность, одновременный прием тетрациклинов.

Для приема внутрь: выраженное нарушение функции почек и печени, гипервитаминоз А, новообразование, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Ректально не применяют при заболеваниях прямой кишки.

Наружно не назначают при наличии выраженно острого воспаления.

Ректально и наружно осторожно применяют при нарушении функции почек, печени, хронической интоксикации (в т. ч. алкогольной), хроническом панкреатите и декомпенсации сердечной недостаточности.

Не назначают во время беременности и в период лактации, женщинам детородного возраста следует использовать надежную контрацепцию. Безопасность применения у детей и подростков не установлена.

Побочные действия

При приеме внутрь ▶

Со стороны кожи: сухость кожи, кожная сыпь, дерматит, зуд, хейлит, эритема, повышенная потливость, ладонно-подошвенное шелушение, дистрофия ногтей, паронихии, *редко* — истончение волос, васкулит, фотосенсибилизация.

Со стороны зрения: конъюнктивит, фотобоязнь, снижение ночного зрения, катаракта.

Со стороны нервной системы: головная боль, *редко* — депрессия, суицидальные попытки, судороги,

нарушение слуха, *в единичных случаях* — повышение внутричерепного давления.

Со стороны ЖКТ: тошнота, *редко* — колит, кровотечение из ЖКТ, повышение активности в крови трансаминаз, гепатит.

Со стороны системы крови: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, носовое кровотечение.

Другие: артралгия, миалгия, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови, гипергликемия. При длительном применении возможно развитие симптомов гипервитаминоза А.

При ректальном и наружном применении ▶

На 1–2-й неделе лечения возможно обострение заболевания: появление новых высыпаний, зуда, отечности, покраснения кожи. В этом случае препарат следует отменить на несколько дней, затем лечение возобновляют.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Начальная доза — 0,5 мг/кг/сутки на 1 или несколько приемов, максимальная суточная доза — 1 мг/кг (принимают ее ограниченное количество времени). Через 4 недели возможен переход на поддерживающую дозу 0,1 мг/кг/сутки. Длительность лечения — 16 недель, повторный курс проводят с интервалом 8 недель.

Наружно ▶

Наносят мазь тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день в течение 4–12 недель.

Ректально ▶

Назначают по 0,5–1 мг/кг 1 раз в сутки на ночь в течение 8–12 недель. Интервал между введениями — 1–2 месяца.

Глава 106

Средства для лечения чесотки и педикулеза

Для лечения **педикулеза** применяют фосфорорганическое антихолинэстеразное соединение **малатион**, действующее как против вшей, так и против их яиц (гнид), и средства растительного происхождения (пиретрины: **перметрин**, **фенотрин**, **тетраметрин**), эффективные, в основном, в отношении взрослых насекомых (ими пользуются обычно дважды с интервалом 1 неделя). Входящий в состав комбинированных средств **пиперонила бутоксид** подавляет детоксикационные ферменты насекомых и усиливает действие инсектицидов.

Для лечения **чесотки** применяют мази на основе серы: **серную мазь** (см. стр. 900), **мазь Вилкинсона** (содержит дегтя и серы очищенной по 15 частей, мела осажденного 10 частей, мазь нафталанскую и

мыло зеленое по 30 частей; применяют 1 раз в сутки в течение 3 дней), **серно-салициловую мазь** (2 и 5 %), 5 % препарат **перметрина**, а также **эсдепалетрин + буперонила бутоксид**.

Эффективным средством для лечения чесотки и педикулеза является **бензоилбензоат** (применяют 20 % концентрацию у взрослых и 10 % — у детей).

Наиболее частыми побочными действиями при применении средств для лечения чесотки и педикулеза являются местные (жжение, зуд, онемение) и аллергические реакции. Для облегчения зуда назначают **антигистаминные средства 1-го поколения** (неселективные) на ночь (см. стр. 381).

Средства для лечения чесотки и педикулеза обычно не применяют во время беременности и в период лактации (грудное вскармливание на время лечения следует прекратить). Малатион и пиретрины не применяют у детей младше 2,5 лет.

Дозировку и применение смотри рекомендации производителей.

Средства для лечения чесотки и педикулеза представлены в таблице 106–1.

Таблица 106–1. Средства для лечения чесотки и педикулеза

| Лекарственное средство | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Показания |
|--|--|--|---|
| Бензилбензоат | Бензилбензоат (Benzylil benzoas) <i>Многие производители</i> | 10 % и 20 % мазь в банках 20 % эмульсия: флакон Линимент: флакон 500 и 1000 мл | Чесотка, педикулез |
| | Скабикар (Scabicarum) <i>Pharmacare</i> | Лосьон: флакон 100 мл (содержит 28 г) | Чесотка, педикулез |
| Малатион | Педиллин шампунь (Pedilin) <i>KRKA</i> | 0,5 % шампунь: флакон 60 и 100 мл | Педикулез |
| Малатион + перметрин + пиперонила бутоксид | Пара плюс (Para plus) <i>Pharmygiene-Scat</i> | Аэрозоль наружный: флакон 90 г | Педикулез |
| Перметрин | Медифокс (Medifox) <i>Фокс и Ко НПЦ</i> | Концентрат для приготовления 5 % эмульсии: флакон и ампула | Чесотка (в концентрации 5 %), педикулез |
| | Никс (Nix) <i>Glaxo</i> | 1 % крем: флакон 59 мл | |
| | Ниттифор (Nittyfor) <i>Biogal</i> | 0,5 % р-р для наружного применения: флакон 60 мл | |
| Пиретрины + пиперонила бутоксид | Спрей-пакс (Spray-pax) <i>Pharmygiene-Scat</i> | Аэрозоль наружный: флакон 12 г | Педикулез лобковый |
| Пиретрины + уксусная кислота | Бубил (Bubil) <i>ЈАКА-80</i> | Шампунь: флакон 60 мл | Педикулез |
| Тетраметрин + пиперонила бутоксид | Педиллин эмульсия (Pedilin) <i>KRKA</i> | Эмульсия: флакон 60 и 100 мл | Педикулез |
| Фенотрин | Итакс (Itax) <i>Pierre Fabre</i> | 0,3 % шампунь: флакон 100 и 150 мл | Педикулез |
| | Паразидоз <i>Gilberd</i> | 0,2 % шампунь: флакон 100 мл | Педикулез |
| Эсдепалетрин + буперонила бутоксид | Спрегаль (Spregal) <i>Pharmygiene-Scat</i> | Аэрозоль наружный: флакон 160 г | Чесотка |

Глава 107

Прижигающие средства

Прижигающие средства вызывают коагуляцию белков кожи и слизистых. Они нашли применение для лечения бородавок, остроконечных кондилом и папиллом. Избегают нанесения препарата на здоровую кожу, а также попадания в глаза. Для лечения кондилом и бородавок применяют также **салициловую кислоту** в концентрации более 10 % (см. стр. 901).

Прижигающие вагинальные средства см. стр. 536.

■ Подофиллотоксин

Кондилин (Condyline)

Yatapouchi 0,5 % р-р для наружного применения: флакон 3,5 мл

Показания

Остроконечные кондиломы.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Побочные действия

Покраснение, боль и изъязвление эпителиально-го покрова кондиломы. При локализации кондиломы в препуриальной области возможно развитие отека и баланопостита.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят раствор на кондилому при помощи петли. Одновременно смачивают не более 50 кондилом. Применяют 2 раза в день в течение 3 суток, затем делают 4-дневный перерыв. Возможно проведение повторного 3-дневного курса. Общая продолжительность курса — не более 5 недель.

■ Солкодерм

Солкодерм (Solcoderm)

Solco Р-р для наружного применения: ампула 0,2 мл

Комбинация 70 % азотной, 99 % уксусной, молочной кислот, дигидрата щавелевой кислоты и тригидрата нитрата меди. Системное действие практически отсутствует.

Показания

Бородавки (простые и подошвенные), остроконечные кондиломы, себорейный кератоз, актиникератоз, доброкачественный невус.

Противопоказания

Злокачественные новообразования кожи (в т. ч. меланома и кожные метастазы), веснушки, келоидные рубцы.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Чувство жжения, гиперемия и образование белого пятна на нормальной коже вокруг места аппликации (за счет спазма сосудов), *редко* — вторичное инфицирование. При появлении выраженной местной реакции или зуда вокруг обработанной поверхности можно использовать наружные препараты **глюкокортикоидов** и **местных анестетиков**.

Глубокое прижигание может оставить депигментированные пятна и рубцы.

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят раствор на область поражения при помощи аппликатора (предварительно очаг обрабатывают спиртом или эфиром). Обычно требуется 0,05–0,1 мл раствора. Кожные поражения диаметром более 10 мм обрабатывают только при уверенности, что они являются поверхностными. Однократно обрабатывают не более 5 мест общей площадью до 5 см². Струп должен отпасть самостоятельно (в противном случае возможно образование рубцов). При необходимости лечение повторяют с интервалом 4 недели.

■ Фerezол

Фerezол (Pheresolum)

Ретиноиды Р-р для наружного применения: флакон 10 мл

Комбинация 60 % фенола и 40 % трикрезола.

Показания

Папилломы, бородавки, остроконечные кондиломы, сухие мозоли, кератомы.

Противопоказания

Невусы, площадь поражения более 20 см².

Не применяют во время беременности и у детей младшего возраста. В период лактации не обрабатывают образования на молочных железах.

Побочные действия

Отек клетчатки (при обработке очагов вокруг глаз).

Дозировка и применение

Наружно ▶

Наносят раствор на область поражения при помощи аппликатора. Мелкие папилломы (до 2 мм) обрабатывают однократно, более крупные (2–3 мм) и бородавки — 3–4 раза, делая перерывы для подсы-

хания препарата, бородавки более 3 мм — 7–10 раз с интервалом 3–4 мин.

Кератомы и сухие мозоли обрабатывают 3–4 раза с интервалом 3–4 мин.

При остроконечных кондиломах обрабатывают каждый элемент в отдельности 1–2 раза с интервалом 3–4 мин.

Повторную обработку проводят при необходимости через 6–8 суток после отпадения корочки. Повторяют обработку 3–4 раза.

Глава 108

Средства для улучшения регенерации и трофики кожи

Средства для улучшения регенерации и трофики кожи представлены в таблице 108–1.

Эбермин (Ebermin)

Heber Biotec

Мазь во флаконах 30 и 200 г — в 1 г:

Рекомбинантный эпидермальный фактор роста, 10 мкг

Сульфадиазин серебра, 10 мг

Оказывает ранозаживляющее, бактерицидное и дермато-протективное действие, обладает выраженным косметическим эффектом за счет нормализации ориентации и вызревания коллагеновых волокон, предупреждая образование келоидов и гипертрофированное рубцевание.

Показания

Поверхностные и глубокие ожоги различной степени, трофические язвы (в т. ч. при диабетической стопе, после введения цитостатиков), лучевые язвы, пролежни, хирургические и гнойные раны.

Профилактика поражений кожи при поверхностной радиотерапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т. ч. к сульфаниламидам).

Не применяют в анатомических областях с активными опухолевыми поражениями или для стимуляции рубцевания в зонах хирургических иссечений опухолей.

Не назначают во время беременности, в период лактации и детям в возрасте до 1 года.

Побочное действие

Не описаны.

Режим дозирования

Наружно ▶

После хирургической обработки ран на пораженный участок кожи наносят слой мази толщиной около 1 мм. Аппликации проводят ежедневно или через день до эпителизации раны или пересадки кожного лоскута.

Для профилактики и лечения радиационного дерматита мазь наносят на облучаемый участок кожи 1–2 раза в день в течение всего курса радиотерапии.

Таблица 108–1. Средства для улучшения регенерации и трофики кожи

| Лекарственные средства | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Актовегин | Актовегин (Actovegin) <i>Nuscomed</i> | 5 % мазь и крем в тубах 20 г 20 % гель в тубе 20 г | Наносят до 3–4 раз в день |
| Гликолан | Эплан (Aplun) <i>Оберон</i> | 8,5 % линимент во: флакон 20 мл 7,2 % крем в тубе 30 г Салфетки гигиенические | Обрабатывают очаги поражения, по мере впитывания аппликации повторяют |
| Дезоксирибонуклеат натрия | Деринат (Derinat) <i>Техномедсервис</i> | 0,25 % р-р для наружного применения: флакон 10 и 100 мл | Аппликации 3–4 раза в день; одновременно рекомендуют закапывать р-р в нос (в качестве иммуномодулятора; см. стр. 785) |
| Декспантенол | Бепантен (Bepanthen) <i>Roche</i> | 5 % крем и мазь в тубах 30 г 2,5 % лосьон: флакон 200 мл Плюс — 5 % крем в тубе 30 г + хлоргексидин (0,5 %) | Наносят 1 раз в день |
| | Д-Пантенол (D-Panthenol) <i>Jadran</i> | 5 % мазь в тубе 25 г | |
| | Декспантенол (Dexpanthenol) <i>Многие производители</i> | 5 % мазь в тубе 30 г | |
| | Пантедерм (Pantherm) <i>Акрихин</i> | 5 % мазь в тубах 25 и 30 г | |
| | Пантенол (Panthenol) <i>Многие производители</i> | 5 % мазь в тубе 35 и 100 г Аэрозоль в баллонах | |
| Метилурацил | Метилурациловая мазь (Unguentum methyluracili) <i>Многие производители</i> | 10 % мазь в тубе 25 г | Наносят 1 раз в день |
| Ретинол + эргокальциферол + токоферол | Радевит (Radevit) <i>Ретиноиды</i> | Мазь — в 1 г: Ретинола пальмитата, 10 мг Эргокальциферола, 50 мкг Токоферола ацетата, 5 мг | Наносят 2 раза в день. Противопоказан во время беременности |
| Солкосерил | Солкосерил (Solcoseryl) <i>Solco, ICN</i> | 5 % мазь в тубе 20 г 10 % гель в тубе 20 г | Наносят 2–3 раза в день |
| Цинка гиалуронат | Куриозин (Curiosin) <i>Gedeon Richter</i> | 0,2 % р-р для наружного применения: флакон 10 мл 0,1 % гель в тубе 15 г | Раствор наносят 1–2 раза в день Гель применяют для лечения акне 2 раза в день |
| Экстракт пшеницы + фениксиэтанол | Фитостимулин (Fitostimuline) <i>Pharma Riace</i> | Крем в тубе 32 г | Наносят 1–2 раза в день |
| Маточный щелок Поморийского озера | Вулнузан (Vulnusan) <i>Sopharma</i> | Мазь в тубах 45 г | Наносят 1 раз в день, разовая доза не должна превышать 10–15 г |

Офтальмологические средства

| | |
|--|-----|
| 109. Противовоспалительные и противоаллергические средства _____ | 911 |
| 110. Средства для лечения глазных инфекций _____ | 916 |
| 111. Средства для лечения глаукомы _____ | 922 |
| 112. Мидриатики _____ | 929 |
| 113. Местные анестетики _____ | 931 |
| 114. Диагностические средства _____ | 932 |
| 115. Фибринолитические глазные средства _____ | 932 |
| 116. Средства для лечения катаракты _____ | 933 |
| 117. Метаболические средства и средства для улучшения регенерации роговицы _____ | 934 |
| 118. Искусственные слезы _____ | 936 |

Нормальный объем, который удерживается в конъюнктивальном мешке, составляет 10 мкл, тогда как объем капли колеблется от 25 до 50 мкл. Таким образом, увеличение разовой дозы более 1 капли в каждый глаз не приводит к повышению эффективности.

Для снижения системной абсорбции после применения глазных средств можно пережать слезный канал на 3–5 мин.

Местные анестетики повышают системную абсорбцию (за счет снижения роговичного рефлекса и уменьшения продукции слезной жидкости). Всасывание также повышается при сниженном тоне век (например, у пожилых) и при гиперемии роговицы.

Глазные средства при инстилляции обычно не проникают в задние отделы глаза (в т. ч. в сетчатку и глазной нерв).

При использовании более чем одного средства интервал между их применением должен быть не менее 5 мин.

Перед инстилляцией глазных средств контактные линзы следует снять (при ношении линз не применяют глазные мази).

Глава 109

Противовоспалительные и противоаллергические средства

В качестве противовоспалительных и противоаллергических средств при лечении заболеваний органов зрения местно применяют глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, стабилизаторы тучных клеток, антигистаминные, сосудосуживающие средства, а также комбинированные препараты.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, антиаллергическое, антипролиферативное и противозудное действие, препятствуют развитию воспалительной реакции, отложению коллагена в тканях и рубцеванию. В офтальмологии их назначают коротким курсом.

Показания

Аллергический конъюнктивит, блефарит и дерматит век; неинфекционное воспаление передних отделов глаза (после травм и в послеоперационном периоде) без повреждения целостности роговицы; симпатическая офтальмия; назначают также для подавления неоваскуляризации после перенесенных ожогов и воспаления.

Противопоказания

Нарушение целостности роговицы, бактериальные (в т. ч. туберкулезные), вирусные и грибковые поражения глаз, повышенное внутриглазное давление.

Не применяют в период вакцинации.

Во время беременности и в период лактации используют, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка. Осторожно назначают детям.

Побочные действия

Местные реакции: задержка заживления ран роговицы, перфорация роговицы (при заболеваниях, ведущих к ее истончению), вторичная вирусная инфекция глаз, стероидная глаукома (через 3–6 недель лечения), стероидная катаракта (после проведения многолетних повторных курсов).

Частое применение высоких доз может способствовать проявлению системного действия глюкокортикоидов (см. стр. 567).

■ Бетаметазон**Бетазон (Betasone)**

Мастерлек 0,1 % капли глазные/ушные: флакон 5 мл

Бетнезол (Betnezol)

Glaxo 0,1 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1–2 капли в начале заболевания через каждые 1–2 ч, по достижении эффекта переходят на более редкое применение.

■ Гидрокортизон**Гидрокортизон (Hydrocortison)**

Многие 0,5 % глазная мазь в тубе 3 г
производители 1 и 2,5 % глазная мазь в тубе 2,5 г

Дозировка и применение*Глазная мазь* ▶

Полоску мази высотой 1–2 см закладывают в конъюнктивальный мешок 2–3 раза в день. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели.

■ Дексаметазон**Дексаметазон (Dexamethasone)**

Многие 0,1 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл
производители

Дексапос (Dexapос)

Ursapharm 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Максидекс (Maxidex)

Alcon 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл
0,1 % глазная мазь в тубе 3,5 г

Офтан дексаметазон (Oftan dexamethasone)

Santen 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1–2 капли 3–4 раза в день в течение 2–3 недель. В начале лечения возможно применение через каждые 1–2 ч.

Глазная мазь ▶

Полоску мази высотой 1–1,5 см закладывают в конъюнктивальный мешок 3–4 раза в день (в сочетании с глазными каплями — 1 раз в день на ночь).

■ Десонид**Пренацид (Prenacid)**

SIFI 0,25 % глазные капли: флакон 10 мл
0,25 % глазная мазь в тубе 10 г

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1–2 капли 3–4 раза в день в течение до 2 недель.

Глазная мазь ▶

Закладывают 3–4 раза в день. При назначении глазных капель закладывают глазную мазь 1 раз в сутки на ночь.

■ Лотепреднола этабонат**Лотемакс (Lotemax)**

Bausch & Lomb 0,5 % глазная суспензия: флакон 5 мл

Дозировка и применение*Глазная суспензия* ▶

Назначают для лечения воспаления после офтальмологических операций, начиная через 24 ч после операции: закапывают 4 раза в день в течение не более 14 суток.

■ Преднизолон**Преднизолон (Prednisolon)**

Polfa 0,5 % глазная суспензия: флакон 10 мл

Дозировка и применение*Глазная суспензия* ▶

Назначают по 1–2 капли 3 раза в день в течение до 2 недель (в первые сутки можно применять через каждые 2–4 ч). Назначают не ранее 3 суток после офтальмологической операции.

■ Римексолон**Вексол (Vexol)**

Alcon 1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1–2 капли 4 раза в день в течение до 4 недель, при воспалении в послеоперационном периоде — в течение 2 недель (начиная через 24 ч после операции).

При увеите назначают через каждый час в течение всех суток в 1-ю неделю лечения, затем через каждые 2 ч — на 2-й неделе, 4 раза в день — на 3-й неделе, 2 раза в день — в первые 4 дня 4-й недели, затем 1 раз в день — в последние 3 дня 4-й недели.

■ Фторметолон (флуорометолон)

Флюкон (Flucon)

Alcon 0,1 % глазная суспензия: флакон 5 мл

Эфлюмидекс (Eflumidex)

Allergan 0,1 % глазная суспензия: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазная суспензия ▶

Назначают по 1–2 капли 2–4 раза в день (в первые 24–48 ч возможно применение через каждый час).

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) оказывают противовоспалительное действие за счет блокады синтеза простагландинов. При местном применении в глазной практике они блокируют развитие миоза во время операции по поводу катаракты (однако сами по себе не расширяют зрачок). Профилактическое применение сокращает число случаев кистозного макулярного отека или снижает тяжесть его течения (у больных, планируемых к операции удаления катаракты и внутриглазной имплантации хрусталика), уменьшает воспаление и болевой синдром после операций.

НПВС уступают глюкокортикоидам по противовоспалительному действию, однако они лишены побочных эффектов глюкокортикоидов и заменяют их в послеоперационном периоде, после травм глаза и кератитов у пациентов с дефектом роговицы.

Показания

- Воспалительные неинфекционные процессы с вовлечением передних отделов глаза.
- Посттравматическое воспаление (в комбинации с противомикробными средствами).
- Профилактика миоза во время операций по поводу удаления катаракты (совместно с атропином и фенилэфрином [мезатоном]).
- Лечение и профилактика кистозного макулярного отека до и после операций удаления катаракты и имплантации хрусталика.

- Болевой синдром при применении эксимерного лазера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, герпетический кератит.

Применяют во время беременности и в период лактации по строгим показаниям.

Побочные действия

Чувство жжения, временная потеря четкости зрения, аллергические реакции.

■ Диклофенак

Дикло-Ф (Diclo-F)

Promed 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Диклоген (Diclogen)

Cipla 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Диклофенак-лонг (Diclofenac-long)

Фирн М 0,1 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Наклоф (Naclof)

Novartis 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 4–5 раз в день.

Перед операцией назначают по 1 капле 5 раз в течение 3 ч; после операции — сначала по 1 капле 3 раза подряд, затем по 1 капле 3–5 раз в сутки.

Диклофенак-лонг назначают по 1 капле 3–4 раза в день в течение 1–4 недель, для ингибирования интраоперационного миоза — по 1 капле в конъюнктивальный мешок в течение 2 ч с интервалом 30 мин (4 раза) перед операцией, для профилактики кистозного отека макулы — по 1 капле 3–4 раза в день в течение 1 месяца после операции.

■ Индометацин

Индоколлпир (Indocollyre)

Chauvin 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 3–4 раза в сутки.

Для ингибирования интраоперационного миоза закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок в течение 2 ч с интервалом 30 минут (4 раза) перед операцией. Для профилактики кистозного отека макулы препарат закапывают по 1 капле 3–4 раза в день в течение 1 месяца после операции.

Стабилизаторы тучных клеток

Противовоспалительное действие стабилизаторов тучных клеток обусловлено блокадой антиген-индуцированного вхождения кальция в клетки и предотвращением дегрануляции тучных клеток и высвобождения медиаторов аллергии. Препараты этой

группы эффективны при профилактическом применении.

Лодоксамид более эффективен, чем **кромогликат**.

■ Кромоглициевая кислота (кромогликат, кромолин)

Вивидрин (Vividrin)

Bausch & Lomb 2 % глазные капли: флакон 10 мл

Ифирал (Ifiral)

Unique 2 % глазные капли: флакон 5 мл

Кромогексал (Cromohexal)

Hexal 2 % глазные капли: флакон 10 мл

Кромоглин (Cromoglin)

Merckle 2 % глазные капли: флакон 10 мл

Кузикром (Cusicrom)

Alcon 4 % глазные капли: флакон 10 мл

Лекролин (Lecrolyn)

Santen 2 % глазные капли: тубик 2,5 мл и флакон 10 мл

Хай-кром (Hay-crom)

Norton 2 % глазные капли: флакон 10 мл

Показания

Аллергический конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена. Осторожно назначают детям до 2 лет (4 % раствор — до 4 лет).

Побочные действия

Местные реакции: боль и местное раздражение, при многократном применении — повреждение роговицы.

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 2 лет по 1–2 капли в каждый глаз 2–6 раз в день. Лечение продолжают весь период риска. Если фактор риска известен, лечение начинают за 1 неделю до контакта с ним.

■ Лодоксамид

Аломид (Alomide)

Alcon 0,1 % глазные капли: флаконы 5, 10 и 15 мл

Показания

Аллергический конъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей до 2 лет.

Побочные действия

Местные реакции: чувство жжения и инородного тела в глазу, слезотечение, нарушение зрения, отек, изъязвление роговицы.

Системные проявления: головная боль, головокружение, чувство жара, диспепсия, сухость слизистой оболочки носа, кожный зуд.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 4 лет по 1–2 капли в каждый глаз 4 раза в день в течение не более 3 месяцев.

Антигистаминные средства

Блокада H_1 -гистаминовых рецепторов оказывает противоаллергическое действие путем уменьшения проницаемости капилляров и экссудации. Применение местных форм антигистаминных средств позволяет уменьшить их системное действие. Механизм действия **кетотифена** см. стр. 387.

Комбинированные препараты антигистаминного и сосудосуживающего средств см. таблицу 109–1 на стр. 915.

Показания

Аллергический конъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Не назначают во время беременности, грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Местные реакции: раздражение глаз, горечь во рту.

Системные проявления: головная боль, сонливость, головокружение, миалгия, тошнота.

■ Азеластин

Аллергодил (Allergodil)

Pliva 0,05 % глазные капли: флакон 6 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 4 лет по 1 капле в каждый глаз 2–4 раза в день.

■ Левокабастин

Гистимет (Histimet)

Janssen-Cilag 0,05 % глазные капли: флакон 4 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 капле в каждый глаз 2–4 раза в день.

При отсутствии эффекта в течение 3 суток препарат отменяют.

■ Олопатадин

Опатанол (Opatanol)

Alcon 0,111 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 3 лет по 1 капле 2 раза в день. Максимальная длительность лечения — 4 месяца.

■ Эмедастин

Эмадин (Emadine)

Alcon 0,05 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 3 лет по 1 капле в каждый глаз 2 раза в день. При необходимости до 4 раз в сутки.

■ Кетотифен

Задитен (Zaditen)

Novartis 0,025 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 3 лет по 1 капле в каждый глаз 2 раза в день.

Сосудосуживающие средства

Возбуждение α -адренорецепторов уменьшает гиперемиию и отек слизистой и конъюнктивы. **Фенилэфрин** (мезатон) используют в качестве мидриатика (см. стр. 930). Комбинированные препараты сосудосуживающих и антигистаминных средств см. таблицу 109–1.

Показания

Раздражение, зуд и гиперемия глаз неинфекционной природы (реакция на пыль, яркий свет, косметику, хлорированную воду).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не применяют при одновременном использовании *ингибиторов МАО*.

Осторожно назначают пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, гипертиреозом, во время беременности и в период лактации.

Не применяют при тяжелых глазных заболеваниях (например, при открытоугольной глаукоме).

Побочные действия

Местные реакции: мидриаз, повышение внутриглазного давления, чувство жжения и гиперемия глаза.

Таблица 109–1. **Офтальмологические комбинированные средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием**

| Комбинация лекарственных средств | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|---|--|--|--|
| Нафазолин + антазолин | Алергофтал (Alergoptal) Alcon | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Антазолин, 5 мг Нафазолин, 0,25 мг | Взрослым и детям старше 6 лет по 1 капле в каждый глаз 3–4 раза в день в течение до 1 недели |
| | Санорин-Аналергин (Sanorin-Analergin) Ivax | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Антазолин, 5 мг Нафазолин, 0,25 мг | |
| Нафазолин + дифенгидрамин (димедрол) + борная кислота | Бетадрин (Betadrin) Polfa | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Нафазолин, 0,33 мг Дифенгидрамин, 1 мг Борная кислота, 19 мг | Взрослым — по 1–2 капли в каждый глаз 1–3 раза в день. Осторожно назначают детям |
| Нафазолин + фенирамин | Опкон А (Opcon A) Bausch & Lomb | Глазные капли: флакон 3 и 5 мл — в 1 мл: Нафазолин, 0,2675 мг Фенирамин, 3,15 мг | Взрослым и детям старше 6 лет — по 1–2 капли через каждые 3–4 ч |
| Тетризолин + антазолин | Сперсаллерг (Spersallerg) Novartis | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Антазолин, 0,5 мг Тетризолин, 0,4 мг | Взрослым — по 1 капле в каждый глаз 2–3 раза в день, детям старше 2 лет — по 1–2 капли в сутки |

Системные проявления (редко): артериальная гипертензия, тахикардия, тошнота, головная боль, гипергликемия, аллергические реакции.

■ Тетризолин

Берберил Н (Berberil N)

Bausch & Lomb 0,05 % глазные капли: флакон 15 мл

Визин (Visine)

Pfizer 0,05 % глазные капли: флакон 15 мл

Визоптик (Visoptic)

Rompharm 0,05 % глазные капли: флакон 15 мл

Монтевизин (Montevizin)

Hemofarm 0,05 % глазные капли: флакон 10 мл

Октилия (Octilia)

SIFI 0,05 % глазные капли: флакон 8 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают взрослым и детям старше 6 лет по 1–2 капли 2–3 раза в день в течение не более 4 суток.

Комбинированные противовоспалительные и антиаллергические средства

Комбинацию антигистаминного и сосудосуживающего (α -адреномиметика) средств применяют для лечения аллергических конъюнктивитов.

Комбинированные средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием представлены в таблице 109–1 на стр. 915.

Глава 110

Средства для лечения глазных инфекций

Глазные инфекции могут быть вызваны бактериями, грибами или вирусами. Большую часть глазных инфекций лечат местным применением глазных капель и мазей.

Антибактериальные средства

Наиболее эффективными антибактериальными средствами в офтальмологической практике считают **аминогликозиды** и **фторхинолоны** (кроме того, фторхинолоны эффективны в отношении хламидийной инфекции). **Ципрофлоксацин**, **ломефлоксацин**, **тобрамицин** и глазные пленки с **канамицином** назначают также для лечения изъязвления роговицы бактериального генеза.

Хлорамфеникол (левомецетин) — антибиотик широкого спектра, применяемый при поверхностных инфекциях глаза. **Фузидиевая кислота** эффективна при инфекционном воспалении, в основном, стафилококкового генеза; **полимиксин В** воздействует на грамотрицательную флору. Для лечения трахомы назначают **тетрациклин** и **эритромицин** (их можно заменить приемом **азитромицина** внутрь; см. стр. 672).

Сульфациетамид применяют преимущественно для профилактики глазных инфекций и для лечения нетяжелых бактериальных конъюнктивитов. Для профилактики и лечения глазных инфекций используют также **антисептики**.

Для усиления противовоспалительного, антиэкссудативного и противозудного действия к антибактериальным средствам добавляют **глюкокортикоиды** (комбинированные препараты антибактериальных средств и глюкокортикоидов применяют, в основном, в послеоперационном периоде).

Общие противопоказания к применению антибактериальных средств в офтальмологии — гиперчувствительность.

Фторхинолоны не назначают во время беременности, в период лактации и детям. *Тобрадекс* не назначают детям и в период лактации (грудное вскармливание следует прекратить).

Основные *побочные действия* — местные реакции (чувство жжения, покалывание, «туман в глазах», язвы роговицы).

Противопоказания и побочные действия к применению комбинированных средств с глюкокортикоидами см. стр. 912 (за исключением того, что комбинированные средства применяют при бактериальных инфекциях глаз).

Таблица 110–1. Антибактериальные средства для местного применения в офтальмологической практике

| Антибактериальное средство | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|----------------------------|---|---|---|
| Аминогликозиды | | | |
| Гентамицин | Гарамидин (Garamycin) <i>Schering-Plough</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 10 мл | По 1 капле 4–6 раз в день (в остром периоде — через каждые 2 ч) |
| | Гентамицин (Gentamicin) <i>Многие производители</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 10 мл | |
| Канамицин | Пленки глазные с канамицином (Membranulae ophthalmicae cum Kanamycino) <i>Экран НПО</i> | Глазная лекарственная пленка 1,2 мг | Наносят 1 раз в сутки (при язвах роговицы — 2 раза в сутки) |
| Тобрамицин | Тобрекс (Tobrex) <i>Alcon</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл 0,3 % глазная мазь в тубе 3,5 г | Глазные капли — по 1 капле 4–6 раз в день, капли 2X — 2 раза в сутки (в тяжелых случаях вначале по 1 капле 4 раза в день, затем 2 раза в сутки) Глазная мазь — аппликации столбика мази высотой 1,25 см 2–3 раза в день, при тяжелых инфекциях — через каждые 3–4 ч |
| | Тобропт (Tobropt) <i>Rompfarm</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | |
| Фторхинолоны | | | |
| Гатифлоксацин | Зимар (Zymar) <i>Allergan</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | Пациентам старше 1 года по 1 капле каждые 2 ч (в период бодрствования) до 8 раз в сутки в первые два дня, затем до 4 раз в сутки |
| Левифлоксацин | Офтаквикс (Oftequix) <i>Santen</i> | 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл | Пациентам старше 1 года по 1–2 капли каждые 2 ч (в период бодрствования) до 8 раз в сутки, затем 4 раза в сутки в течение последующих 3–5 суток |
| Ломефлоксацин | Лофокс (Lofox) <i>Синтез</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | По 1 капле 2–3 раза в день в течение 7–10 суток (в начале — чаще) При язвах роговицы — по 2 капли через каждые 15 мин в первые 2 ч, затем через каждые 60 мин. Во 2-й день — через каждые 2 ч, в последующем — через каждые 3 ч |
| | Окацин (Okacin) <i>Ciba</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | |
| Норфлоксацин | Нормакс (Normax) <i>Ipsa</i> | 0,3 % глазные/ушные капли: флакон 5 мл | По 1–2 капли сначала через каждые 15–30 мин, затем до 2–6 раз в день При трахоме — по 2 капли 2–4 раза в день в течение 1–2 месяцев |
| Офлоксацин | Офлоксацин (Ofloxacin) <i>Синтез</i> | 0,3 % глазная мазь в тубе 3 и 5 г | Глазные капли — по 1–2 капли 3–6 раз в день Глазная мазь — закладывают 3–5 раз в день (в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| | Флоксал (Floxa) <i>Dr. Mann</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл 0,3 % глазная мазь в тубе 3 г | |
| Ципрофлоксацин | Цилоксан (Ciloxan) <i>Alcon</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | По 1–2 капли через каждые 4 ч (в остром периоде — по 2 капли через каждый час) При язвах роговицы — по 2 капли через каждые 15 мин в первые 6 ч, затем через каждые |
| | Циплокс (Ciplox) <i>Cipla</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | |
| | Ципролет (Ciprolet) <i>Dr. Reddys</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | |

| Антибактериальное средство | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|--|---|--|--|
| Ципрофлоксацин | Ципролон (Ciprodon) <i>Мастерлек</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 10 мл | 30 мин. Во 2-й день — через каждый 1 ч, на 3–14-й — через каждые 4 ч. При отсутствии эпителизации лечение продолжают до 21 суток |
| | Ципромед (Cipromed) <i>Promed</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 5 мл | |
| | Цифран (Cifran) <i>Ranbaxy</i> | 0,3 % глазные капли: флакон 10 мл | |
| Другие антибиотики | | | |
| Тетрациклин | Тетрациклин (Tetracyclin) <i>Многие производители</i> | 1 % глазная мазь в тубах по 3, 7 и 10 г | Аппликации 2–3 раза в день или на ночь При трахоме — 2 раза в день в течение 6 недель или 5 дней в течение каждого месяца в течение 6 месяцев |
| Фузидиевая кислота | Фуцитальмик (Fucithalmic) <i>Leo</i> | 1 % глазные капли в тубе 5 г | По 1 капле 2 раза в день |
| Хлорамфеникол | Левомецетин (Levomycetin) <i>Многие производители</i> | 0,25 % глазные капли: флакон 5 и 10 мл | По 1 капле 4–6 раз в сутки |
| Хлорамфеникол + колистин + (роли)тетрациклин | Колбиоцин (Colbiocin) <i>SIFI</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Хлорамфеникол, 4 мг Колистин, 180 000 МЕ Ролитетрациклин, 5 мг Глазная мазь в тубе 5 г — в 1 г: Хлорамфеникол, 10 мг Колистин, 180 000 МЕ Ролитетрациклин, 5 мг | Глазные капли — по 1–2 капли 3–4 раза в день Глазная мазь — аппликации 3– 4 раза в день (в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| Эритромицин | Эритромицин (Erythromycin) <i>Многие производители</i> | Мазь глазная 10 000 ЕД/г в тубах по 3, 7 и 10 г | Аппликации 2 раза в день При трахоме — 4–5 раз в день в течение 4 месяцев |
| Сульфацетамид | Сульфацил натрия (Sulfacylum natrium) <i>Многие производители</i> | 20 и 30 % глазные капли: флакон 10 мл | Взрослым — по 2–3 капли 3 раза в день 30 % раствора, детям — 20 % раствора Профилактика бленнореи у новорожденных — по 2 капли в каждый глаз сразу после рождения, затем через 2 ч |
| Антисептики | | | |
| Борная кислота | Борная кислота (Boric acid) <i>Многие производители</i> | 2 % глазные капли: флакон 5 мл | По 1 капле 2–3 раза в день (не применяют у детей до 1 года) |
| Карбетопендициний + борная кислота + тетраборат натрия | Офтальмо-септонекс (Ophthalmoseptonex) <i>Ivax</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Карбетопендициний, 0,2 мг Борная кислота, 19 мг Тetraборат натрия, 0,5 мг | При острой инфекции — по 1 капле через каждые 1–2 ч, при хронической инфекции — по 1–2 капли 3 раза в день |
| Нитрат серебра | Нитрат серебра (Argentum nitricum) <i>Многие производители</i> | 1 и 2 % глазные капли | Профилактика бленнореи у новорожденных — по 1 капле в оба глаза сразу после рождения |
| Пиклоксидин | Витабакт (Vitabact) <i>Novartis</i> | 0,05 % глазные капли: флакон 5 мл | По 1–2 капли 2–6 раз в день в течение не более 10 суток |

Таблица 110–2. Комбинированные препараты антибактериальных средств и глюкокортикоидов в офтальмологической практике

| Комбинация лекарственных средств | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|--|---|--|---|
| Бетаметазон + гентамицин | Бетагенот (Betagenot) <i>Мастерлек</i> | Капли глазные/ушные: флакон 5 мл — в 1 мл: Бетаметазон, 1,316 мг Гентамицин, 3 мг | <i>Глазные капли</i> — по 1–2 капли 3–4 раза в день (в остром периоде — через каждые 1–2 ч) <i>Глазная мазь</i> — аппликации |
| | Гаразон (Garasone) <i>Schering-Plough</i> | Капли глазные/ушные: флакон 5 мл — в 1 мл: Бетаметазон, 1 мг Гентамицин, 3 мг Мазь глазная в тубе 5 г — в 1 г: Бетаметазон, 1 мг Гентамицин, 3 мг | 3–4 раза в день (в остром периоде — через каждые 2 ч; в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| Дексаметазон + фрамицетин + грамицидин | Софрадекс (Sofradex) <i>Aventis</i> | Капли глазные/ушные: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 0,5 мг Фрамицетин, 5 мг Грамицидин, 0,05 мг | По 1–2 капли до 6 раз в день |
| Дексаметазон + гентамицин | Декса-гентамицин (Dexa-gentamicin) <i>Solco</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Гентамицин, 3 мг Мазь глазная в тубе 2,5 г — в 1 г: Дексаметазон, 0,3 мг Гентамицин, 3 мг | <i>Глазные капли</i> — по 1–2 капли 4–6 раз в день <i>Глазная мазь</i> — аппликации 2–3 раза в день (в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| Дексаметазон + неомицин | Дексона (Dexona) <i>Cadila</i> | Капли глазные/ушные: флакон 2,5 и 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Неомицин, 5 мг | По 1–2 капли 3–4 раза в день |
| Дексаметазон + неомицин + полимиксин В | Макситрол (Maxitrol) <i>Alcon</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Неомицин, 3,5 мг Полимиксин В, 6000 ЕД Глазная мазь в тубе 3,5 г — в 1 г: Дексаметазон, 1 мг Неомицин, 3,5 мг Полимиксин В, 6000 ЕД | <i>Глазные капли</i> — по 1–2 капли 4–6 раз в день (в остром периоде через каждые 1–2 ч) <i>Глазная мазь</i> — аппликации 3–4 раза в день (в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| Дексаметазон + тобрамицин | Тобрадекс (Tobradex) <i>Alcon</i> | Мазь глазная в тубе 3,5 г — в 1 г: Дексаметазон, 1 мг Тобрамицин, 3 мг Суспензия глазная: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Тобрамицин, 3 мг | <i>Суспензия</i> — по 1–2 капли через каждые 4–6 ч <i>Глазная мазь</i> — аппликации 3–4 раза в день (в комбинации с каплями — 1 раз на ночь) |
| | Тобразон (Tobrazon) <i>Cadila</i> | Капли глазные: флакон 5 мл — в 1 мл: Дексаметазон, 1 мг Тобрамицин, 3 мг | |

Таблица 110–3. Дозировка антибактериальных средств для субконъюнктивального, парабульбарного и ретробульбарного введения

| Антибактериальные средства | Разовая доза | Антибактериальные средства | Разовая доза |
|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| Пенициллины | | Аминогликозиды | |
| Бензилпенициллин | 0,5–1 млн ЕД | Амикацин | 20 мг |
| Ампициллин | 50–100 мг | Гентамицин | 20–40 мг |
| Оксациллин | 100 мг | Тобрамицин | 20 мг |
| Цефалоспорины | | Гликопептид | |
| Цефазолин | 100 мг | Ванкомицин | 25 мг |
| Цефтазидим | 100 мг | | |

Глазные лекарственные формы, содержащие антибактериальные средства, представлены в таблице 110–1 на стр. 917–918, содержащие комбинацию антибактериальных средств и глюкокортикоидов — в таблице 110–2 на стр. 919.

При среднетяжелых и тяжелых инфекциях глаз дополнительно применяют другие пути введения лекарственных средств: субконъюнктивальные и парабульбарные (при инфекциях переднего отдела глаза) или ретробульбарные инъекции (при инфекциях заднего отдела глаза). Дозировку антибактериальных средств для таких инъекций см. таблицу 110–3 на стр. 919, объем раствора при этом составляет обычно 0,5–1 мл.

При тяжелых упорных инфекциях глаза дополнительно назначают антибактериальные средства системно.

Противогрибковые средства

Грибковые поражения глаз встречаются редко. Принципы их лечения см. на стр. 700.

Противовирусные средства

Для лечения герпетического поражения глаз местно применяют **ацикловир** (см. подробнее об этом препарате на стр. 719); при наличии герпетического изъязвления роговицы или кератouveита дополнительно назначают противовирусные средства внутрь (**ацикловир** или **валацикловир**).

При поверхностном герпетическом поражении применяют также **бонафтон** и **идоксуридин**. **Полудан** и препараты **интерферона альфа** *Локферон* и *Офтальмоферон* назначают при аденовирусном конъюнктивите и поверхностном герпетическом поражении глаз. Для лечения герпетического кератита используют специальную глазную форму **ганцикловира**, а также препарат **интерферона альфа-2b** *Реаферон* (стр. 792).

Средства для лечения цитомегаловирусного ретинита см. стр. 725.

■ Ацикловир

Виролекс (Virolex)

КВКА

3 % глазная мазь в тубе 3,5 г

Зовиракс (Zovirax)

Glaxo

3 % глазная мазь в тубе 3,5 г

Дозировка и применение

Глазная мазь ▶

Мазь закладывают в конъюнктивальный мешок 5 раз в день в течение 7–10 суток.

■ Бонафтон

Бонафтон (Bonaphthonum)

Татхимфарм препараты

0,05 % глазная мазь

Подавляет синтез цитоплазматических белков и нарушает транспорт вирусных частиц в ядро. Активен в отношении простого и опоясывающего герпеса и некоторых видов аденовируса. См. подробнее о препарате на стр. 722.

Дозировка и применение

Глазная мазь ▶

При поверхностном вирусном поражении глаз закладывают мазь 3–4 раза в день в течение 7–12 суток.

■ Бутаминофен

Бутаминофен (Butaminophen)

Белмедпрепараты

1 % глазная мазь в тубах 5, 10 и 15 г

Антиоксидант фенольной природы, обладает противовирусной активностью.

Показания

Герпетический кератит и кератouveит, аденовирусный конъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Жжение в месте аппликации.

Дозировка и применение

Глазная мазь ▶

Назначают 4–5 раз в день в течение 10–14 суток (в тяжелых случаях до 3 недель).

■ Идоксуридин

Офтан Иду (Oftan Idu)

Santen

0,1 % глазные капли: флакон 10 мл

Блокирует репликацию вируса простого герпеса. Применяют только в офтальмологии. Не действует на аденовирус.

Показания

Герпетический кератит — профилактика и лечение. Эффективен только в самом начале заболевания. Не применяют при глубокой форме кератита.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Головная боль, *редко* — контактный дерматит век, помутнение роговицы, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими препаратами

Несовместим с глюкокортикоидами.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

В начале лечения проводят интенсивное закапывание по 2 капли в оба глаза еже часно днем и через каждые 2 ч — ночью. После клинического улучшения назначают по 1 капле 6 раз в день (через 2 ч днем и через 4 ч — ночью). Длительность лечения не должна превышать 21 сутки.

При отсутствии эффекта в течение 3–5 суток дальнейшее лечение нецелесообразно.

■ Полудан

Полудан (Poludan)

ЛЭНС-фарма

Порошок лиоф. для инъекций:
флакон 200 мкг (100 ЕД)

Порошок для глазных капель:
флакон 200 мкг (100 ЕД)

Биосинтетический комплекс полиадениловой и полиуридилловой кислот. Повышает выработку интерферона.

Показания

Для субконъюнктивальных инъекций: аденовирусный и герпетический конъюнктивит, кератит, иридоциклит, хориоретинит, неврит зрительного нерва.

Для глазных капель: аденовирусный и герпетический конъюнктивит, поверхностный кератоконъюнктивит, кератит.

Побочные действия

Аллергические реакции, *при субконъюнктивальном введении* — отек нижнего века, *при введении в переднюю камеру глаза* — кратковременное повышение внутриглазного давления, появление геморрагий в передней камере.

Дозировка и применение

Субконъюнктивально ▶

Разводят содержимое флакона 1 мл воды для инъекций и вводят по 0,5 мл ежедневно или через день. На курс — 15–20 инъекций.

Глазные капли ▶

Разводят содержимое флакона 2 мл воды для инъекций и закапывают в конъюнктивальный мешок по 2 капли 6–8 раз в день, постепенно сокращая число закапываний до 3–4 раз в день.

■ Флореналь

Пленка глазная с флореналем

Экран НПО

Глазная пленка 0,2 мг

Флореналевая мазь (Unguentum florenali)

ЦХЛС-ВНИХФИ

0,5 % глазная мазь в тубах 10 г

Оказывает вирулицидное действие при местном применении в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса и аденовирусов.

Показания

Аденовирусный и герпетический конъюнктивит, кератит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Жжение; *глазные пленки* — слезотечение, ощущение инородного тела в глазах.

Дозировка и применение

Местно ▶

0,5 % глазную мазь закладывают за веки первоначально 3 раза в день, затем 1–2 раза в день, курс лечения при поверхностном конъюнктивите — 10–14 дней, при глубоком поражении глаз — до 1,5 месяцев.

Глазную пленку закладывают за веко 1–2 раза в день и удерживают в спокойном (неподвижном) состоянии в течение 30–60 с.

■ Ганцикловир

Вирган (Virgan)

Chauvin

0,15 % глазные капли на гелевой основе в тубе 5 г

Формы выпуска и системное применение для лечения цитомегаловирусной инфекции см. на стр. 725.

Показания

Герпетический кератит.

Противопоказания

Осторожно назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Местное раздражение, расстройство зрения.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Закапывают 5 раз в день до полной реэпителизации, затем 3 раза в день в течение 7 суток. Обычная длительность лечения составляет 21 сутки.

Интерфероны

Локферон (Locferon)

Биомед

Порошок для приготовления
глазных капель: флакон 8000 МЕ

Высокоочищенный концентрированный человеческий лейкоцитарный интерферон.

Показания

Герпетический кератит, кератоувеит, конъюнктивит, герпетическая язва роговицы, аденовирусный

конъюнктивит, эпидемические и геморрагические кератоконъюнктивиты и другие поражения глаз.

Препарат можно использовать, как обычный лейкоцитарный интерферон, для профилактики гриппа и ОРВИ, закапывая глазные капли в нос.

Противопоказания

Отсутствуют.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Содержимое флакона растворяют в 1 мл дистиллированной воды при лечении герпетических кератитов или в 2 мл при лечении других вирусных конъюнктивитов.

В острой стадии закапывают в глаз 8 раз в день в сочетании с базисной терапией. По мере уменьшения воспалительного процесса количество закапываний сокращается до 4–6 раз в день. Курс лечения 2–4 недели.

Офтальмоферон (Ophthalmoferon)

Фирн М Глазные капли 10 000 МЕ/мл + 0,1%
дифенгидрамина: флаконы 5 и 10 мл

Комбинация рекомбинантного интерферона альфа-2 и **дифенгидрамина** (димедрола).

Показания

Вирусный (аденовирусный, герпетический) и аллергический (в т.ч. сезонный) конъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

В острой стадии заболевания закапывается по 1–2 капли 6–8 раз в день. По мере купирования воспалительного процесса количество закапываний сокращается до 4–6 раз в день. Курс лечения 2–4 недели.

Глава 111

Средства для лечения глаукомы

Глаукома — группа заболеваний, характеризующихся повышенным внутриглазным давлением, которое ведет к атрофии зрительного нерва и слепоте. Для лечения глаукомы применяют препараты, снижающие внутриглазное давление либо за счет снижения продукции водянистой влаги, либо за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости (см. таблицу 111–1).

Чаще всего в клинической практике встречается первичная открытоугольная глаукома (обычная глаукома). Препаратами выбора при простой глаукоме считают **β-блокаторы** в виде монотерапии или с добавлением **холиномиметика**, **α₂-агониста** или другого агента. Комбинированные препараты для лечения глаукомы см. таблицу 111–2. При закрытоугольной и врожденной глаукоме методом выбора считают хирургическое лечение; лекарственные средства применяют для кратковременной подготовки к операции.

При остром приступе закрытоугольной глаукомы применяют **ацетазоламид** внутрь (см. стр. 214) или местно **β-блокаторы** или **холиномиметики**. Может быть эффективно внутривенное введение осмотического диуретика **маннитола** (см. стр. 217).

Применение средств для лечения глаукомы требует обязательного контроля окулиста за эффективностью лечения.

β-Блокаторы

β-Блокаторы снижают внутриглазное давление преимущественно за счет снижения продукции водянистой влаги. Они не влияют на величину зрачка, остроту зрения и не вызывают спазм accommodation.

Показания

Хроническая открытоугольная глаукома, вторичная глаукома, хроническая закрытоугольная глаукома (в комбинации с миотиками). При недостаточной эффективности дополнительно назначают **холиномиметики**, **адреномиметики** или **ингибиторы карбоангидразы**.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Осторожно назначают при синусовой брадикардии, АВ-блокаде, кардиогенном шоке, бронхиальной астме и выраженной сердечной недостаточности.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; в период лактации применяют с осторожностью. Безопасность применения у детей не установлена.

Таблица 111–1. Средства для лечения глаукомы

| Группа | Препараты | Снижение продукции водянистой влаги | Усиление оттока водянистой влаги | Влияние на зрачок | Действие на цилиарные мышцы |
|--|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| β-Блокаторы | Бетаксолол | +++ | - | - | - |
| | Метипранолол ¹ | +++ | + | - | - |
| | Проксодолол | +++ | Нет данных | - | - |
| | Тимолол | +++ | + | - | - |
| Холиномиметики | Пилокарпин | - | +++ | Миоз | Спазм |
| | Карбахол | - | +++ | Миоз | аккомодации |
| Препараты адреналина | Адреналин | + | ++ | Мидриаз | - |
| | Дипивефрин | + | ++ | Мидриаз | - |
| Агонисты α ₂ -рецепторов | Клонидин | ++ | ++ | - | - |
| | Бримонидин | ++ | ++ | - | - |
| Ингибиторы карбоангидразы | Дорзоламид | +++ | - | - | - |
| | Бринзоламид | +++ | - | - | - |
| Аналоги простагландина F _{2α} | Биматопрост | - | +++ | - | - |
| | Латанопрост | - | +++ | - | - |
| | Травопрост | - | +++ | - | - |

+++ - значительная активность, ++ - умеренная активность, + - слабая активность.

¹Метипранолол входит в состав комбинированного препарата **нормоглаукон**.

Таблица 111–2. Комбинированные препараты для лечения глаукомы

| Комбинация лекарственных средств | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|----------------------------------|---|---|---|
| Метипранолол + пилокарпин | Нормоглаукон (Normoglaucou) <i>Bausch & Lomb</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Метипранолол, 1 мг Пилокарпин, 10 мг | По 1–2 капли 2–3 раза в день |
| Проксодолол + пилокарпин | Проксокарпин <i>Московский эндокринный завод</i> | Глазные капли: флакон 1,3 мл — в 1 мл: Проксодолол, 10 мг Пилокарпин, 10 мг | По 1 капле 2 раза в день |
| Проксодолол + клонидин | Проксофелин (Proxophelinum) <i>Московский эндокринный завод</i> | Глазные капли: флакон 1,3 мл — в 1 мл: Проксодолол, 10 мг Клонидин, 2,5 мг | По 1 капле 2 раза в день. Возможна комбинация с пилокарпином |
| Тимолол + дорзоламид | Козопт (Cosopt) <i>Merck</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Дорзоламид, 20 мг | По 1 капле 2 раза в сутки |
| Тимолол + латанопрост | Ксалаком (Xalacom) <i>Pfizer</i> | Глазные капли: флакон 2,5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Латанопрост, 0,05 мг | По 1 капле 1 раз в сутки (обычно утром) |
| Тимолол + травопрост | Дуотрав (Duotrav) <i>Alcon</i> | Глазные капли: флакон 2,5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Травопрост, 40 мкг | По 1 капле 1 раз в сутки |
| Тимолол + пилокарпин | Фотил (Fotil) <i>Santen</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Пилокарпин, 20 мг Форте — глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Пилокарпин, 40 мг | По 1 капле 2 раза в день, при недостаточном эффекте в течение 4 недель применяют капли Форте и/или к лечению добавляют дипивефрин и ингибиторы карбоангидразы |

| Комбинация лекарственных средств | Торговое название, производитель | Форма выпуска | Дозировка и применение |
|----------------------------------|---|---|---------------------------|
| Тимолол + пилокарпин | Пилотимол (Pilotymol) <i>Синтез</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Пилокарпин, 20 мкг Мини — глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Тимолол, 5 мг Пилокарпин, 10 мкг | По 1 капле 2 раза в сутки |

Побочные действия

Затуманенное зрение, снижение чувствительности роговицы, ощущение инородного тела, слезотечение, зуд, сухость глаз, воспаление, боль в глазах, снижение остроты зрения, анизокория.

Системные проявления (редко): брадикардия, замедление сердечной проводимости, сердечная недостаточность, сонливость или бессонница, депрессия.

При применении **тимолола** отмечено нарушение липидного обмена и случаи развития бронхоспазма.

■ Бетаксолол

Беталмик ЕС (Betalmic ES)

Unimed 0,5 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Бетоптик (Betoptic)

Alcon 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл
S — 0,25 % глазная суспензия: флакон 5 мл

Бетуас (Betuas)

Grand Medical 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Селективный β_1 -блокатор без внутренней симпатомиметической активности (см. стр. 270), при закапывании в глаза вызывает снижение как повышенной, так и нормальной продукции внутриглазной жидкости. Действие начинается через 30 мин после применения, достигает максимума через 2 ч и продолжается в течение 12 ч.

Дозировка и применение

Глазные капли и суспензия ▶

Назначают по 1 капле 2 раза в день.

■ Проксодолол

Проксодолол (Proxodolol)

Московский эндокринный завод 1 и 2 % глазные капли тубик
1,5 мл и: флакон 5 мл

Неселективный α и β -блокатор (см. стр. 273), снижает внутриглазное давление за счет уменьшения продукции водянистой влаги.

Входит в состав некоторых комбинированных средств (см. таблицу 111–2 на стр. 923).

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 1 % раствора 2 раза в день. При недостаточной эффективности используют 2 % раствор или дополнительно назначают **холинотики** или **адреномиметики**.

■ Тимолол

Арутимол (Arutimol)

Ankerpharm 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Глаутам (Glautam)

Jadran 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Глукомол (Glucamol)

Torrent 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Кузимолол (Cusimolol)

Alcon 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Ниолол (Nyolol)

Ciba 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Окумед (Ocumed)

Promed 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Окумол (Ocumol)

Wave 0,25 и 0,5 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Окупрес-Е (Ocupres-E)

Cadila 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Оптимол (Optimol)

Sun 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Офтан тимолол (Oftan timolol)

Santen 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Офтенсин (Oftensin)

Polpharma 0,25 и 0,5 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Тимиксол (Timixol)

Grand Medical 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл

Тимогексал (Timohexal)

Hexal 0,25 и 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл



Тимолол-пос (Timolol-pos)

Ursapharm 0,25 и 0,5 % глазные капли:
флакон 5 мл

Тимоптик (Timoptic)

Merck 0,25 и 0,5 % глазные капли:
флакон 5 мл

Неселективный блокатор β -рецепторов (см. стр. 268), снижает внутриглазное давление за счет, в основном, снижения продукции водянистой влаги. Кроме того, в некоторой степени улучшает отток внутриглазной жидкости. Действие начинается через 20 мин после закапывания, достигает максимума через 2–3 ч и продолжается в течение до 24 ч.

Входит в состав некоторых комбинированных средств (см. таблицу 111–2 на стр. 923–924).

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают взрослым и детям старше 1 года по 1 капле 0,25–0,5 % раствора 2 раза в день. После нормализации внутриглазного давления возможно снижение дозы (переходят на 0,25 % раствор и закапывание 1 раз в сутки).

Холиномиметики

Холиномиметики стимулируют гладкую мускулатуру радужной оболочки и снижают внутриглазное давление посредством натяжения трабекулярной сети. Кроме того, они вызывают миоз (за счет сокращения циркулярных) и спазм аккомодации (за счет сокращения цилиарных мышц). Внутриглазное давление снижается как при закрытоугольной, так и при открытоугольной глаукоме. В виде глазных капель применяют **пилокарпин** и **карбахол**.

Ранее холиномиметики считались препаратами выбора при глаукоме, однако в настоящее время роль препаратов 1-го ряда заняли β -блокаторы.

Для вызывания миоза и снижения внутриглазного давления во время операции возможно внутриглазное применение **ацетилхолина** (в виде 1 % раствора; действие начинается в течение нескольких секунд и продолжается около 10 мин) и **карбахола** (действие начинается в течение нескольких секунд, достигает пика через 2–5 мин и длится до 2 дней).

■ Пилокарпин**Изопто-карпин (Isopto-carpine)**

Alcon 1, 2 и 4 % глазные капли: флакон 15 мл

Офтан пилокарпин (Oftan pilocarpine)

Santen 1 % глазные капли: флакон 10 мл

Пилогель (Pilogel)

Alcon 4 % гель в тубе 5 г

Пилокарпин (Pilocarpine)

Многие производители 1 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл
1 % глазные капли с метилцеллюлозой: флакон 5 мл

Действие глазных капель начинается через 30–40 мин, достигает максимума через 1,5–2 ч и продолжается в течение 4–6 ч. Продолжительность действия капель на основе метилцеллюлозы — до 8 ч, глазного геля — 12 ч.

Входит в состав некоторых комбинированных средств (см. таблицу 111–2 на стр. 923–924).

Показания

Открытоугольная, закрытоугольная и вторичная глаукома.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не применяют при нежелательности миоза (ирит, иридоциклит, иридоциклические кризы, передний увеит, другие воспалительные заболевания передних отделов глаза), а также после офтальмологических операций и при выраженной миопии и высоком риске отслойки сетчатки.

Осторожно назначают при обострении бронхиальной астмы, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни, тиреотоксикозе, болезни Паркинсона и затруднении мочеиспускания, а также при повреждении роговицы и конъюнктивы.

Побочные действия

Миоз, спазм аккомодации, нечеткость зрения, слезотечение, ринорея, головная боль и боли в области глаза (за счет длительного цилиарного спазма, особенно выражены у пациентов младше 40 лет), *редко* — контактный дерматит век, *при длительном применении* — фолликулярный конъюнктивит. Описано также развитие отслойки сетчатки.

Системные проявления (редко): снижение АД, брадикардия, сердечная аритмия, тошнота, усиление перистальтики, учащение мочеиспускания.

Антидот

Атропин.

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1–2 капли 1–2 % раствора в пораженный глаз до 4–6 раз в день.

При остром приступе закапывают по 1–2 капли через каждые 15 мин, через 2–3 ч — с интервалом 30 мин, еще через 4–6 ч — с интервалом 60 мин, затем переходят на обычные дозы.

Гель глазной ▶

Закладывают полоску мази высотой 1–1,5 см 1 раз в сутки перед сном.

■ Карбахол**Изопто-карбахол (Isopto-carbachol)**

Alcon 1,5 и 3 % глазные капли: флакон 10 мл

Миоз развивается через 15–20 мин и продолжается в течение 4–8 ч. Снижение внутриглазного дав-

ления происходит через 20–30 мин и достигает максимума через 2–3 ч.

Показания / Противопоказания / Побочные действия

См. *Пилокарпин*. Карбахол осторожно назначают при наличии повреждений роговицы.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1–2 капли в пораженный глаз 3–4 раза в день.

Препараты адреналина

Адреналин (эпинефрин) оказывает действие как за счет усиления оттока внутриглазной жидкости, так и за счет снижения скорости ее продукции. Адреналин противопоказан при закрытоугольной глаукоме (т. к. вызывает мидриаз; назначают только после иридэктомии). Его используют в виде 0,1–2 % раствора по 1 капле 1–2 раза в день. Побочные действия включают жжение и боль в глазу, покраснение глаз, а также системные побочные действия (см. подробнее стр. 229).

Учитывая риск развития системных побочных действий, адреналин осторожно применяют у пожилых пациентов, при артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваниях сердца.

Пролекарство адреналина **дипивефрин** оказывает такой же эффект, как и адреналин (по силе 0,1 % раствор дипивефрина эквивалентен 2 % раствору адреналина), однако за счет снижения системного действия обычно лучше переносится.

■ Дипивефрин

Дэпифрин (Depifrin)

Allergan 0,1 % глазные капли: флакон 10 мл

Офтан дипивефрин (Oftan dipivefrin)

Santen 0,1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дипивалат адреналина, за счет высокой липофильности хорошо проникает в переднюю камеру глаза, где преобразуется в адреналин, который вызывает сначала кратковременное (в течение 1 ч) повышение, затем стойкое снижение продукции внутриглазной жидкости. Кроме того, постепенно улучшает отток внутриглазной жидкости (максимально через 2 ч). Снижение внутриглазного давления продолжается в течение 12 ч. Благодаря отсутствию миоза и спазма аккомодации дипивефрин не нарушает сумеречное зрение и не вызывает нечеткости зрения.

Показания

Открытоугольная глаукома (препарат выбора у молодых пациентов, в начальной стадии сопутствующей катаракты и после операции по поводу катаракты), недостаточный эффект иной противоглау-

комной терапии, повышение внутриглазного давления на фоне глазных инфекций, некоторые варианты вторичной глаукомы.

Не предназначен для длительной терапии (применяют, в основном, короткими курсами).

Противопоказания

Гиперчувствительность, обструкция угла передней камеры глаза.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода; в период лактации применяют с осторожностью. Безопасность применения у детей не установлена.

Побочные действия

Жжение и острая боль в глазу, раздражение конъюнктивы, мидриаз, обратимая макулопатия (у пациентов с удаленным хрусталиком), аллергический конъюнктивит. Снижает хориоидальный кровоток.

Системные проявления (крайне редко): тахикардия, экстрасистолия, головная боль.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле в пораженный глаз 2 раза в день.

Агонисты α_2 -рецепторов

Агонисты α_2 -адренорецепторов снижают внутриглазное давление как за счет уменьшения продукции водянистой влаги, так и за счет улучшения ее оттока.

■ Клонидин

Клофелин (Clophelinum)

Многие производители 0,125, 0,25 и 0,5 % глазные капли в тьюбиках

Действие начинается через 30 мин, достигает максимума через 3 ч и продолжается в течение 8 ч. Клонидин входит в состав некоторых комбинированных средств (см. таблицу 111–2 на стр. 923).

Показания

Контроль кратковременного повышения внутриглазного давления перед оперативным вмешательством и внутриглазного давления после операций на передней камере глаза.

Не предназначен для длительной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, воспалительные заболевания передней камеры глаза, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, выраженная синусовая брадикардия, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, психическая депрессия.

Осторожно назначают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, синдроме Рейно, ортостатической

гипотензии, нарушении функции почек и печени, а также во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Жжение в глазу, чувство инородного тела, гиперемия и отек конъюнктивы, сухость конъюнктивы, конъюнктивит.

Системные проявления: сухость во рту, заложенность носа, сонливость, замедление реакций, нервозность, брадикардия, запор, импотенция, артериальная гипотензия (см. подробнее стр. 292).

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 2–4 раза в день.

■ Бримонидин

Альфаган (Alphagan)

Allergan 0,2 % глазные капли: флакон 5 мл

Показания

Открытоугольная глаукома (в комбинации с ***β-блокаторами*** при их неэффективности или в виде монотерапии, если ***β-блокаторы*** противопоказаны).

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга и коронарных сосудов, постуральная гипотензия, синдром Рейно, нарушение функции почек и печени, психическая депрессия.

Не назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Гиперемия и чувство жжения, нечеткость зрения, зуд, *редко* — изъязвление роговицы, фотофобия, головная боль.

Системные проявления: сухость во рту, нарушение вкуса, слабость, головокружение, *редко* — заложенность носа, депрессия, сердцебиение.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 2 раза в день.

Ингибиторы карбоангидразы

Ингибиторы карбоангидразы подавляют активность изоэнзима II фермента карбоангидразы в цилиарном теле глаза и уменьшают выработку водянистой влаги (на 50 %). Для лечения глаукомы их применяют как системно (***ацетазоламид*** внутрь при остром приступе глаукомы 250–500 мг, затем по 250 мг 4 раза в день, через 1–2 дня — 3 раза в день, затем 2 раза в день, всего не более 5 суток; при хронической глаукоме — по 125–250 мг 1–3 раза в день

не более 5 суток, см. о препарате стр. 214), так и местно.

Показания

Открытоугольная глаукома (в комбинации с ***β-блокаторами*** при их недостаточной эффективности или в виде монотерапии, если ***β-блокаторы*** противопоказаны).

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и печени, гиперхлоремический ацидоз.

Не применяют во время беременности, в период лактации и у детей.

Дорзоламид осторожно назначают при мочекаменной болезни.

Побочные действия

Местные: слезотечение, жжение, ощущение дискомфорта, зуд, раздражение век, затуманенное зрение, светобоязнь.

Дорзоламид — преходящая миопия, кератит, блефарит, иридоциклит, увеличение толщины роговицы. В случае развития воспаления лечение следует прекратить.

Системные: горечь во рту, тошнота, сухость во рту, повышенная утомляемость, парестезии, реакции гиперчувствительности.

Дорзоламид — нефролитиаз, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Бринзоламид — одышка, ринит, фарингит, бронхит, алопеция.

■ Дорзоламид

Трусопт (Trusopt)

Merck 2 % глазные капли: флакон 5 мл

Максимум действия развивается через 2 ч и продолжается до 12 ч. Комбинированный препарат с ***тимололом*** см. таблицу 111–2 на стр. 923.

Дозировка и применения

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 3 раза в день, при комбинации с ***β-блокаторами*** — 2 раза в день (через 10 мин после закапывания ***β-блокатора***).

Не комбинируют с ***ацетазоламидом***.

■ Бринзоламид

Азопт (Azopt)

Alcon 1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применения

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 2 раза в день, при необходимости — 3 раза в день.

Аналоги простагландина F_{2α}

Аналоги простагландина F_{2α} снижают внутриглазное давление за счет усиления оттока водянистой влаги посредством взаимодействия со специфическими рецепторами. Отмечено также улучшение хориоидального кровотока. При частом применении клинический эффект снижается.

Внимание! Пациентов следует предупредить, что возможно изменение цвета радужки.

Показания

Первичная открытоугольная глаукома, повышенный офтальмотонус. Обычно назначают при неэффективности других средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Осторожно назначают при бронхиальной астме.

Во время беременности назначают, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (препарат представляет повышенную опасность для протекания беременности, развития плода и состояния новорожденного); в период лактации применяют с осторожностью.

Не используют у пациентов младше 18 лет.

Побочные действия

Местные: ощущение инородного тела, гиперемия конъюнктивы, усиление пигментации радужки, зуд в глазах, аллергический конъюнктивит, катаракта, фотофобия, *в единичных случаях* — макулярный отек (у пациентов с афакией или с искусственным хрусталиком).

Системные: кожная сыпь, одышка, ухудшение течения бронхиальной астмы.

Биматопрост — головная боль, повышение артериального давления.

Травопрост — головная боль, *редко* — артериальная гипотензия, брадикардия.

■ Биматопрост

Лумиган (Lumigan)

Allergan 0,03 % глазные капли: флакон 3 мл

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 1 раз в день (обычно вечером).

■ Латанопрост

Ксалатан (Xalatan)

Pfizer 0,005 % глазные капли: флакон 2,5 мл

Действие начинается через 3–4 ч, достигает максимума через 8–12 ч и продолжается в течение не менее 24 ч.

Комбинированный препарат с **тимололом** см. таблицу 111–2 на стр. 923.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 1 раз в день (обычно вечером).

■ Травопрост

Траватан (Travatan)

Alcon 0,004 % глазные капли: флакон 2,5 мл

Комбинированный препарат с **тимололом** см. таблицу 111–2 на стр. 923.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 1 раз в день (обычно вечером).

Глава 112

Мидриатики

Глазные формы **М-холинолитиков** блокируют М-рецепторы сфинктера радужки и цилиарной мышцы. Их используют для расширения зрачка (мидриаза) и паралича аккомодации (циклоплегии). Главное побочное действие — повышение внутриглазного давления.

Адреномиметики назначают в дополнение к М-холинолитикам для усиления их эффекта (с диагностической целью и в хирургической практике). Они не вызывают циклоплегии и не повышают внутриглазное давление.

Применяемые в глазной практике мидриатики представлены в таблице 112–1.

М-холинолитики

Показания

- С диагностической целью: исследование заднего дна, определение рефракции с помощью скиатоскопии.
- Создание функционального покоя при воспалительных заболеваниях глаза, травмах глаза, эмболии и тромбозе артерии сетчатки.
- Профилактика образования синехий при увеите (возможна комбинация с **фенилэфрином**).
- Расширение зрачка для проведения операций на хрусталике, сетчатке и стекловидном теле и в послеоперационном периоде (после вмешательства по поводу глаукомы и имплантации хрусталика).

Противопоказания

Гиперчувствительность, глаукома (особенно закрытоугольная), синехии радужной оболочки.

Осторожно назначают пожилым пациентам.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Нарушение аккомодации, двоение в глазах, повышение внутриглазного давления, фотофобия, гиперемия конъюнктивы и кожи век, аллергические реакции.

Таблица 112–1. Мидриатики, применяемые в глазной практике

| Препарат | Мидриаз | | Циклоплегия | |
|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
| | Максимум, мин | Восстановление, сутки | Максимум, мин | Восстановление, сутки |
| М-холинолитики | | | | |
| Атропин | 30–60 | 7–10 | 60–180 | 6–12 |
| Тропикамид | 15–20 | 1/4 | 20–35 | менее 1/4 |
| Циклопентолат | 30–60 | 1 | 25–75 | 1/4–1 |
| Адреномиметики | | | | |
| Фенилэфрин | 15–30 | 1–3 ч | - | - |

Системные реакции: сухость во рту, дизурия, гипертермия. **Тропикамид** и **циклопентолат** могут вызвать побочные действия со стороны ЦНС у детей (беспокойство, возбуждение).

Глазная мазь **атропина** позволяет снизить риск развития системных побочных действий (рекомендуют у детей младше 5 лет).

■ Атропин

Атропина сульфат (Atropini sulfatis)

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| <i>Многие</i> | 1 % глазные капли: флакон 10 мл |
| <i>производители</i> | 1 % глазная мазь в тубе |
| | 0,1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл |

Атромед (Atromed)

| | |
|---------------|--------------------------------|
| <i>Promed</i> | 1 % глазные капли: флакон 5 мл |
|---------------|--------------------------------|

Изопто-атропин (Isopto-atropine)

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| <i>Alcon</i> | 0,5 и 1 % глазные капли: флакон 5 мл |
|--------------|--------------------------------------|

Дозировка и применение

Глазные формы ▶

Взрослым и детям старше 7 лет назначают по 1–2 капли 1 % раствора 2–6 раз в день или закладывают за веко 1 % мазь до 3 раз в день. У детей младше 7 лет используют 0,5 % раствор.

Для определения рефракции закапывают взрослым 1–2 капли 1 % раствора за 1 ч до исследования, детям — по 1–2 капли 0,5 % раствора 2 раза в день за 1–3 дня до исследования.

Инъекционные формы ▶

Вводят субконъюнктивально по 0,2–0,5 мл 0,1 % раствора, парабульбарно — по 0,3–0,5 мл.

■ Тропикамид

Мидриацил (Mydriacyl)

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| <i>Alcon</i> | 0,5 и 1 % глазные капли: флакон 15 мл |
|--------------|---------------------------------------|

Мидрум (Mydrum)

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| <i>Ankerpharm</i> | 0,5 % глазные капли: флакон 10 мл |
|-------------------|-----------------------------------|

Тропикамид (Tropicamid)

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| <i>Многие</i> | 0,5 % глазные капли: флакон 5 мл |
| <i>производители</i> | 1 % глазные капли: флакон 15 мл |

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

С диагностической целью применяют по 1–2 капли 0,5–1 % раствора с интервалом 5–10 мин. Если пациент не был осмотрен в течение 20–30 мин, закапывают препарат повторно.

Для лечения закапывают по 1–2 капли до 6 раз в день.

У детей используют только 0,5 % раствор.

■ Циклопентолат**Цикломед (Cyclomed)**

Promed 1 % глазные капли: флакон 5 мл

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1–2 капли 1 % раствора (детям — по 1 капле), через 5–10 мин закапывание можно повторить. Новорожденным закапывают по 1 капле 0,5 % раствора, при этом за ними следует обеспечить тщательное наблюдение в течение 30 мин (у детей младше 3 месяцев применяют с крайней осторожностью).

Адреномиметики**■ Фенилэфрин (мезатон)****Ирифрин (Irifrin)**

Promed 2,5 и 10 % глазные капли: флакон 5 мл

Возбуждение α -адренорецепторов вызывает расширение зрачка и вазоконстрикцию.

Показания

В качестве дополнительного средства применяют для расширения зрачка с диагностической целью и во время оперативного вмешательства, для профилактики образования синехий при увеите (одновременно с **атропином**) и при открытоугольной глаукоме (в комбинации с миотиками).

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома.

10 % р-р: избегают применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертиреозе и сахарном диабете. У пожилых пациентов и детей используют только 2,5 % раствор.

Побочные действия

Боль и покалывание в глазах (за несколько минут до применения фенилэфрина может быть необходимо закапывание **местных анестетиков**), затуманивание зрения, фотофобия.

Дозировка и применение*Глазные капли* ▶

Назначают по 1 капле 2,5 или 10 % раствора. Для обеспечения расширения зрачка во время операции закапывают 2,5 или 10 % раствор за 30–60 мин до вмешательства.

Для определения рефракции применяют одновременно с **M-холинолитиками**.

Глава 113

Местные анестетики

В офтальмологической практике для местной анестезии широко применяют **лидокаин** по 2 капли 2–4 % раствора в конъюнктивальный мешок 2–3 раза за 30–60 мин до операции (см. подробнее о лидокаине стр. 174), а также **оксибупрокаин**, **проксиметакаин** и **тетракаин**.

■ Оксибупрокаин

Бенокси (Benoxi)

Unimed 0,4 % глазные капли: флакон 10 мл

Инокаин (Inocain)

Promed 0,4 % глазные капли: флакон 5 мл

Действие начинается через 10–15 мин и длится до 60 мин.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1 капле 1–2 раза, при хирургическом вмешательстве дополнительно закапывают 3–4 раза.

■ Проксиметакаин

Алкаин (Alcain)

Alcon 0,5 % глазные капли: флакон 15 мл

Действие начинается через 30 с и длится не менее 15 мин.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Для измерения внутриглазного давления или снятия швов закапывают 1–2 капли перед манипуляцией, при хирургическом вмешательстве — по 1 капле с интервалом 5–10 мин (всего 5–7 доз).

Безопасность применения во время беременности, в период лактации и у детей не установлена.

■ Тетракаин

Дикаин (Dicainum)

Биол 0,3 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл
0,3 % р-р с метилцеллюлозой (глазные капли): флаконы 5 и 10 мл

При инстилляции на конъюнктиву действие начинается через 15 с и длится 10–20 мин, на слизистые — начало действия отмечено через 3–10 мин, длительность — 30–60 мин.

Ранее тетракаин широко использовали для спинальной и эпидуральной анестезии, однако в настоящее время по этому показанию не применяют из-за наличия более безопасных средств. Не назначают детям младше 10 лет.

При применении для облегчения болевого синдрома при травме глаза отмечено замедление заживления роговицы.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1–2 капли перед манипуляцией.

Глава 114

Диагностические средства

■ Флюоресцеин

Флюоресцит (Fluorescit)

Alcon 10 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Применяют для диагностики повреждений роговицы и обнаружения инородных тел глаза.

Показания

Флуоресцентная ангиография глазного дна.

Побочные действия

Окрашивание кожи и мочи в желтый цвет, головокружение, тошнота, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Методику применения см. инструкцию производителя.

Глава 115

Фибринолитические глазные средства

■ Проурокиназа

Гемаза (Gemase)

Техноген

Порошок лиоф. для инъекций:
ампула 5000 МЕ

Рекомбинантная проурокиназа, катализирует превращение плазминогена в плазмин и способствует лизису фибриновых сгустков.

Показания

Гемофтальм, кровоизлияние в сетчатку, гифема, фибриноидный синдром, претромботические состояния, тромбоз и окклюзия сосудов сетчатки.

Побочные действия

Аллергические реакции (в виде отека и гиперемии лица на стороне применения).

Дозировка и применение

Для парабульбарного и субконъюнктивального введения содержимое ампулы разводят 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят 1 раз в день; на курс — 10 инъекций.

Для приготовления раствора для промывания передней камеры глаза (при массивном выпоте фибрина и гифеме) разводят содержимое ампулы 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, набирают 0,1–0,2 мл и разводят до 0,5 мл 0,9 % раствором натрия хлорида.

Для интравитреального введения разводят содержимое ампулы 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, набирают 0,1 мл (500 МЕ), добавляют еще 0,1–0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят однократно.

■ Фибринолизин

Пленки глазные с фибринолизином

Имбио

Глазная лекарственная пленка
350–400 ЕД

Полимерная основа легко растворяется в глазной жидкости и постепенно высвобождает фибринолизин, оказывающий лечебное действие.

Показания

Гемофтальм, кровоизлияние в сетчатку, гифема, фибриноидный синдром, тромбоз сосудов сетчатки.

Побочные действия

Не описаны.

Дозировка и применение

После проведения местной анестезии закладывают пленку в конъюнктивальный мешок 1 раз в сутки. На курс — 6–12 пленок.

Глава 116

Средства для лечения катаракты

Для предупреждения прогрессирования катаракты применяют **азапентацен** и **пиреноксин**, а также комбинированные метаболические средства (см. таблицу 116–1). Однако эффективность консервативного лечения катаракты низкая; методом выбора при катаракте считают оперативное вмешательство.

■ Азапентацен

Квинакс (Quinax)

Alcon

Глазные капли 150 мкг/мл:
флакон 15 мл

Синтетический препарат сложного состава, предотвращает окисление сульфгидрильных групп хрусталика и способствует рассасыванию непрозрачных белков хрусталика.

Показания

Катаракта (старческая, травматическая, врожденная, вторичная).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 2 капли 3–5 раз в день в течение длительного времени.

■ Пиреноксин

Каталин (Catalin)

Iskra

Таблетки для приготовления
глазных капель 0,75 мг

Синтетический препарат сложного состава, конкурентно подавляет образование хиноновых веществ и предотвращает коагуляцию белков хрусталика, нормализует обмен глюкозы в хрусталике и препятствует отложению сорбита.

Показания

Катаракта (старческая, диабетическая).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Редко — поверхностный кератит, блефарит, зуд, жжение, боль в глазах, аллергические реакции.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Растворяют таблетку в 15 мл дистиллированной воды или 0,9 % раствора натрия хлорида и закапывают по 1–2 капли 5 раз в день в течение длительного времени.

Таблица 116–1. Комбинированные средства для лечения катаракты

| Препарат, производитель | Формы выпуска, состав | Дозировка и применение |
|--|---|------------------------------|
| Вита иодурол (Vita ioduroi) <i>Ciba</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Аденозин, 1 мг Магния хлорид, 3 мг Кальция хлорид, 2 мг Никотиновая кислота, 0,3 мг | По 1–2 капли 2–3 раза в день |
| Витаден (Vitaden) <i>Белмедпрепараты</i> | Глазные капли тубик 1 мл: Аденозин, 1 мг Магния хлорид, 3 мг Кальция хлорид, 3 мг Никотиновая кислота, 0,3 мг | По 1–2 капли 2–3 раза в день |
| Витафакол (Vitarphacol) <i>Ciba</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Цитохром С, 0,5 мг Натрия сукцинат, 0,6 мг Аденозин, 2 мг Никотинамид, 10 мг | По 1–2 капли 2 раза в день |
| Офтан катахром (Oftan catachrom) <i>Santen</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Цитохром С, 0,675 мг Натрия сукцинат, 1 мг Аденозин, 2 мг Никотинамид, 20 мг Бензалкония хлорид, 0,04 мг | По 1–2 капли 2–3 раза в день |

Глава 117

Метаболические средства и средства для улучшения регенерации роговицы

Метаболические средства применяют при дистрофических изменениях сетчатки глаза, в т. ч. при катаракте, сахарном диабете, травме глаза и глаукоме. Кроме ниже перечисленных, при нарушении хорио-ретиального кровообращения применяют сосудистые средства (**нафтидрофурил**, см. стр. 307; **добезилат кальция**, преимущественно при диабетической ретинопатии, стр. 308; венотоники **рутозид**, **троксерутин** и **эндотелон**, стр. 309–311), а также **пентоксифиллин** (см. стр. 336) и **триметазидин** (стр. 239).

Средства для улучшения регенерации роговицы (см. таблицу 117–1) применяют при эрозиях и других нарушениях поверхности роговицы, травмах и ожогах глаза, а также для профилактики поражения роговицы при подборе контактных линз.

■ L-карнозин

Севитин (Sevitin)

Белмедпрепараты 5 % глазные капли: флаконы 5 и 10 мл

Гистидинсодержащий биологически активный дипептид (β -аланил-L-гистидин), влияет на основные метаболические процессы (гликолиз и окислительное фосфорилирование), оказывает антиоксидантное и мембранопротективное, а также местное противовоспалительное и антиаллергическое действие. Ускоряет заживление дефектов и повреждений эпителия роговицы травматической, химической, лучевой, инфекционной и трофической этиологии.

Таблица 117–1. Средства для улучшения регенерации роговицы

| Препарат, производитель | Формы выпуска, состав | Дозировка и применение |
|---|--|--|
| Актовегин (Actovegin) <i>Nucomed</i> | 20 % глазной гель депротенинизированного гемодиализата из крови телят в тубе 5 г | По 1 капле 2–3 раза в день |
| Витасик (Vitacic) <i>Ciba</i> | Глазные капли: флакон 5 мл — в 1 мл: Аденозин, 2 мг Тимидин, 2 мг Уридин, 7 мг Монофосфатгуанозин динатрия, 12 мг Цитидин, 6 мг | По 1–2 капли 3–6 раз в день, после снятия линз — 1–2 капли |
| Корнерегель (Corneregel) <i>Bausch & Lomb</i> | 5 % глазной гель декспантенола в тубе 5 г | По 1 капле 3–5 раз в день |
| Оковидит (Ocovidit) <i>Диоптра</i> | 1 % глазной гель в тубах 3, 5 и 10 г | |
| Солкосерил (Solcoseryl) <i>Solco, Alkaloid</i> | 20 % глазной гель депротенинизированного гемодиализата из крови телят в тубе 5 г | По 1 капле 3–4 раза в день |

Показания

- Язвенный кератит, кератопатия, метаболические заболевания тканей роговицы.
- Сезонный аллергический риноконъюнктивит.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Безопасность применения во время беременности и в период лактации не установлена.

Побочные действия

Редко — чувство жжения.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1–3 капли 4–6 раз в день. Продолжительность курса обычно составляет 1–3 недели, при сезонном аллергическом риноконъюнктивите — до 8 недель (одновременно закапывают по 5 капель в оба носовых хода 3 раза в день).

■ Ретиналамин

Ретиналамин (Retinalaminum)

Герофарм, Порошок лиоф. для инъекций:
Лонгви-фарма флакон 5 мг

Комплекс полипептидных фракций из сетчатки глаз крупного рогатого скота или свиней, оказывает специфическое регенерирующее действие на сетчатку.

Показания

Дистрофические изменения сетчатки, диабетическая ретинопатия, пигментная дегенерация сетчатки.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не используют во время беременности.

Побочные действия

Не выявлены.

Дозировка и применение

Вводят парабульбарно или внутримышечно по 5–10 мг 1 раз в день в течение 5–10 суток. При необходимости повторяют курс лечения через 3–6 месяцев.

■ Таурин

Тауфон (Taufon)

ЛЭНС-фарм 4 % глазные капли: флакон 5 мл

Аминокислота, играет большую роль в липидном обмене и улучшает метаболизм клеток.

Показания

Дистрофические изменения сетчатки глаза и роговицы.

Противопоказания / Побочные действия

Не выявлены.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

При катаракте назначают по 2 капли 2–4 раза в день в течение 3 месяцев, через 1 месяц курс можно повторить.

При травме курс лечения — 1 месяц.

При глаукоме назначают по 2 капли 2 раза в день (закапывают за 20–30 мин до тимолола).

Инъекции ▶

При дегенерации сетчатки и ранениях роговицы вводят субконъюнктивально по 0,3 мл 4 % раствора 1 раз в день в течение 10 суток. Курс лечения можно повторить через 6–8 месяцев.

■ Эмоксипин

Эмоксипин (Emoxipine)

Многие производители 1 % глазные капли: флакон 5 мл
1 % р-р для инъекций: ампула 1 мл

Оказывает антиагрегационное, антигипоксическое и ангиопротективное действие. Способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний, кроме того, защищает сетчатку от повреждающего воздействия света высокой интенсивности.

Применение в общей врачебной практике см. стр. 625.

Показания

Внутриглазные кровоизлияния, диабетическая ретинопатия, центральная хориоретинальная дистрофия, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, осложненная миопия, глаукома (в послеоперационном периоде), защита сетчатки глаза от воздействия интенсивного света (при лазерной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Не используют во время беременности.

Побочные действия

При местном применении: зуд, жжение, аллергические реакции, гиперемия конъюнктивы.

При системном применении: возбуждение, сонливость, повышение АД, сыпь.

Дозировка и применение

Глазные капли ▶

Назначают по 1–2 капли 2–3 раза в день в течение 3–30 суток.

Инъекции ▶

Ретробульбарно вводят по 0,5 мл 1 % раствора 1 раз в день в течение 10–15 суток, субконъюнктивально и парабульбарно — по 0,2–0,5 мл 1 % раствора в течение 10–30 суток.

Перед лазерной терапией глаза вводят ретробульбарно по 0,5 мл за 24 ч и 1 ч до операции, затем продолжают введение 1 раз в день в течение 2–10 суток.

■ Эхинохром

Гистохром (Histochrom)

Тихоокеанский институт биоорганической химии 0,02 % р-р для внутриглазных инъекций: ампула 1 мл

Природное антиоксидантное средство со свойствами хелатора металлов переменной валентности.

Показания

Дистрофические изменения сетчатки глаза и роговицы, диабетическая ретинопатия, кровоизлияние в сетчатку, стекловидное тело и переднюю камеру глаза различного генеза (в т. ч. при травмах и в послеоперационном периоде).

Применение в кардиологической практике см. стр. 242.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные действия

Умеренная болезненность после инъекции (при необходимости вводят препарат одновременно с **новокаином**), аллергические реакции.

Дозировка и применение

Вводят субконъюнктивально или парабульбарно по 0,3–0,5 мл 1 раз в день или через день. Курс лечения — 5–10 инъекций.

При поражении роговицы ампульный раствор используют в виде инстилляций по 2 капли 4–5 раз в сутки.

Глава 118

Искусственные слезы

Для повышения стабильности слезной пленки и восполнения дефицита слезной жидкости применяют препараты искусственных слез (см. таблицу 118–1). Основой препаратов обычно являются **гидроксипропилметилцеллюлоза** (гипромеллоза), требующая частого применения (иногда каждый час) или

карбомер (высокомолекулярный полимер полиакриловой кислоты, возможно использование 4 раза в сутки).

«Искусственные слезы» не могут в полной мере заменить натуральную слезу; избегают их длительного применения.

Увлажняющий раствор гиалуроната натрия с биораспадающимся консервантом (**Оксиал**) улучшает переносимость контактных линз и может применяться в комплексной терапии после эсимерлазерных рефракционных операций.

Таблица 118–1. Препараты искусственных слез

| Препарат, производитель | Формы выпуска, состав | Дозировка и применение |
|---|---|------------------------------------|
| Видисик (Vidisic) <i>Bausch & Lomb</i> | Глазной гель в тубе 2 г — в 1 г: Карбомер, 2 мг Цетримид, 0,1 мг Сорбит, 40 мг | 3–4 аппликации в сутки |
| Лакрисин (Lacrisyn) <i>Ivax</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Гидроксипропилметилцеллюлоза, 6 мг Борная кислота, 8,25 мг Тетраборат натрия, 2 мг | По 1–2 капли 3–8 раз в день |
| Лакрисифи (Lacrisifi) <i>SIFI</i> | Глазные капли: флакон 10 мл — в 1 мл: Гидроксипропилметилцеллюлоза, 5 мг | По 1–2 капли 3–8 раз в день |
| Оксиал (Oxial) <i>Santen</i> | 0,15 % р-р гиалуроновой кислоты: флакон 10 мл | По 1–2 капли 2–4 раза в день |
| Офтагель (Ophtagel) <i>Santen</i> | Глазной гель: флакон 10 мг — в 1 г: Карбомер 974Р, 2,5 мг | По 1 капле 1–4 раза в день |
| Слеза натуральная (Tears naturale) <i>Alcon</i> | Глазные капли: флакон 15 мл — в 1 мл: Гидроксипропилметилцеллюлоза, 3 мг Декстран–70, 1 мг | По 1–2 капли по мере необходимости |

Другие средства

| | |
|---|-----|
| 119. Средства для лечения отравлений _____ | 937 |
| 120. Общетонизирующие средства и адаптогены _____ | 941 |

Глава 119

Средства для лечения отравлений

При острых отравлениях применяют комплекс мероприятий, направленный на прекращение всасывания яда (зондовое промывание желудка при пероральном отравлении) и ускорение его выведения из организма (дача слабительных, форсирование диуреза, применение методов экстракорпоральной детоксикации). Антихолинергическое действие многих ядов (нейролептиков, трициклических антидепрессантов) делает эффективным повторное промывание желудка.

В качестве неспецифических сорбентов многих ядов (особенно медикаментов) применяют **энтеросорбенты** (см. стр. 459). Их назначают во всех случаях, кроме установленных отравлений несорбируемыми ядами (например, солями железа и лития) и прижигающими жидкостями (кислотами и щелочами). Их также не применяют при отсутствии перистальтики.

Отдельное направление представляет антидотная терапия (см. таблицы 119–1, 119–2). Большое значение при тяжелых отравлениях имеет поддержание функции жизненно важных органов.

■ Дефероксамин

Десферал (Desferal)

Novartis Порошок для инъекций: флакон 500 мг

Связывает ионы железа и алюминия с образованием химически неактивных хелатов. Взаимодействует со свободным железом сыворотки, железом ферритина и гемосидерина, незначительно связывает железо трансферрина и не взаимодействует с железом цитохрома и гемоглобина.

Показания

- Острое отравление солями железа.
- Хроническое перенасыщение железом.
- Хроническое перенасыщение алюминием (у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, при развитии признаков поражения костной ткани и/или энцефалопатии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек и анурия.

Не применяют при первичном гемохроматозе.

Во время беременности назначают по жизненным показаниям.

Побочные действия

При лечении острого отравления: покраснение цвета мочи, при быстром внутривенном введении — покраснение кожи, сыпь, артериальная гипотензия и развитие шока.

Таблица 119–1. Антидотная терапия острых отравлений

| Виды отравлений | Антидоты, другие лекарственные средства |
|--|--|
| Отравление лекарственными средствами: | |
| ✓ бензодиазепины | Флумазенил (анексат; см. стр. 159). |
| ✓ β-блокаторы | Специфичных антидотов нет. Симптоматическое средство: атропин (см. стр. 260); при неэффективности — глюкагон ¹ внутривенно болюсно 3–10 мг (или 50–150 мкг/кг), затем инфузия со скоростью 3–5 мг/ч (или 70 мкг/кг/ч) |
| ✓ блокаторы кальциевых каналов | Специфичных антидотов нет. Симптоматические средства — соли кальция (см. стр. 191) в виде 10 % раствора по 10 мл с интервалом 10–20 мин до достижения эффекта или общей дозы 4 г; при артериальной гипотензии — адреномиметики ; при судорогах — диазепам |
| ✓ клонидин (клофелин) | Специфичных антидотов нет. Симптоматические средства: при брадикардии — атропин по 1–2 мл 0,1 % раствора; при артериальной гипотензии — адреномиметики |
| ✓ опиоиды | Налоксон (см. стр. 10) |
| ✓ парацетамол (ацетаминофен) | Ацетилцистеин (внутрь 140 мг/кг, затем по 70 мг/кг 4 раза в сутки в течение 1–2 дней или внутривенно 150 мг/кг, затем по 70 мг/кг через каждые 4 ч, всего 12 введений; см. стр. 408) |
| ✓ противотуберкулезные препараты (изониазид, фтивазид, ПАСК) | Витамин В ₆ (пиридоксин) 10 мл 5 % раствора, при необходимости повторно |
| ✓ трициклические антидепрессанты | Специфичных антидотов нет. Ощелачивание бикарбонатом натрия (поддерживают pH крови = 7,5) Симптоматические средства: при тахикардии — пропранолол , при желудочковой тахикардии — лидокаин 100 мг; при брадикардии — изопротеренол по 1 мл 0,1 % раствора (атропин противопоказан) или искусственный водитель ритма; при судорогах — диазепам 5–10 мг; при артериальной гипотензии — адреномиметики (допамин) |
| Отравление метиловым спиртом | Спирт этиловый (см. таблицу 119–2 на стр. 939). Ощелачивание и коррекция ацидоза бикарбонатом натрия (может потребоваться доза больше расчетной) |
| Отравление этиленгликолем | Спирт этиловый (см. таблицу 119–2 на стр. 939). Соли кальция 10–20 мл 10 % раствора (для связывания образующейся щавелевой кислоты; см. стр. 191). Ощелачивание и коррекция ацидоза бикарбонатом натрия (может потребоваться доза больше расчетной) |
| Отравление дихлорэтаном и 4-хлористым углеродом | Ацетилцистеин (внутрь 140 мг/кг, затем по 70 мг/кг 4 раза в сутки в течение 1–2 дней или внутривенно 150 мг/кг, затем по 70 мг/кг через каждые 4 ч, всего 12 введений; см. стр. 408). α-Токоферол (витамин Е) по 1–2 мл 30 % раствора через каждые 6 ч внутримышечно. Унитиол по 5 мл 5 % раствора через каждые 6 ч внутримышечно |
| Отравление фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) | Атропин (см. таблицу 119–3 на стр. 939) + (только в первые сутки) дипироксим внутримышечно по 1 мл 15 % раствора от 1–3 введений (в легких случаях) до введений через каждые 1–3 ч (до общей дозы 1,2–2 г) и/или диэтиксим внутримышечно 3–5 мл 10 % раствора при первых признаках отравления, при необходимости повторяют дозу с интервалом 3–4 ч трижды, при отравлениях средней степени — с интервалом 2–3 ч (до 40–60 мл/сутки), тяжелой степени — с интервалом 1–2 ч (до 80 мл/сутки, при проведении гемодиализа — до 120 мл). При комбинации дипироксима и диэтиксима дозы обоих препаратов снижают в 1,5–2 раза |
| Отравление уксусной кислотой | Обезболивание наркотическими анальгетиками. Промывание желудка с антацидами (алмагелем или магнезия сульфатом). Ощелачивание и коррекция ацидоза бикарбонатом натрия . Антибиотикотерапия, глюкокортикоиды, местное лечение |
| Отравление солями тяжелых металлов и мышьяком | Унитиол |
| Отравление солями железа | Натрия тиосульфат |
| Отравление угарным газом (СО) | Дефероксамин Кислородотерапия, гипербарическая оксигенация |

| Виды отравлений | Антидоты, другие лекарственные средства |
|---|--|
| Отравление синильной кислотой (цианидами) | Натрия нитрит внутривенно в виде 1 % раствора по 10 мл 2–3 раза с интервалом 10 мин, затем натрия тиосульфат |
| Отравление бледной поганкой | Липоевая (тиоктовая) кислота (см. стр. 624) парентерально 200–300 мг (возможно применение до 10 мг/кг/сутки) |

¹Глюкагон повышает частоту сердечных сокращений и улучшает АВ проводимость за счет повышения внутриклеточного содержания цАМФ, не обусловленного влиянием на аденилатциклазу и β-адренергические рецепторы (см. о препарате и формах выпуска стр. 593).

Таблица 119–2. Антидотная терапия острого отравления метанолом или этиленгликолем (по В. Chernow, 1994)

| Этанол, объемные % | Нагрузочная доза (600–800 мкг/кг) внутрь или внутривенно, мл/кг | Поддерживающая доза (110–130 мкг/кг/ч) внутрь или внутривенно, мл/кг/ч | Поддерживающая доза (250–350 мкг/кг/ч) при проведении гемодиализа, мл/кг/ч |
|--------------------|---|--|--|
| 95 | 0,8–1,1 | 0,1–0,2 | 0,3–0,5 |
| 40 | 1,9–2,5 | 0,3–0,4 | 0,8–1,1 |
| 20 | 3,8–5,1 | 0,7–0,8 | 1,6–2,2 |
| 10 | 7,6–10,1 | 1,4–1,6 | 3,2–4,4 |
| 5 | 15,2–20,3 | 2,8–3,3 | 6,3–8,9 |

Концентрация раствора, вводимого в периферическую вену, не должна превышать 10 объемных %. При известной концентрации ядов в крови концентрацию этанола в крови поддерживают на уровне $\frac{1}{4}$ от концентрации метанола и этиленгликоля. Если концентрация ядов неизвестна, концентрацию этанола поддерживают на уровне 100 мг/дл, или 22 ммоль/л. Концентрацию этанола в крови следует поддерживать в течение не менее 24 ч (или пока обнаруживают метанол или этиленгликоль).

Таблица 119–3. Атропинизация при остром отравлении фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) (по Е. А. Лужников, 2001)

| Тяжесть отравления | Разовая доза, мг | Суточная доза, мг |
|--------------------|------------------|-------------------|
| Легкое | 2–3 | 4–6 |
| Средней степени | 20–25 | 30–50 |
| Тяжелое | 30–35 | 100–150 |

Подкожное введение может вызвать реакцию в месте инъекции.

При длительном применении: помутнение хрусталика и нарушение зрения и слуха, желудочно-кишечные расстройства, диарея, дизурия, судороги икроножных мышц, тахикардия, лихорадка.

Контроль

При длительном применении: оценка функции зрения и слуха до лечения и через каждые 3 месяца.

Дозировка и применение

Парентерально ▶

При остром отравлении железом вводят внутримышечно в начальной дозе 1 г, затем вводят еще дважды по 500 мг с интервалом 4 ч, после чего продолжают введение по 500 мг через каждые 4–12 ч в зависимости от клинического эффекта. Не следует превышать суточную дозу 6 г.

При артериальной гипотензии и экзотоксическом шоке препарат вводят внутривенно в виде медленной инфузии (со скоростью не более 15 мг/мл/ч) в той же дозе, что и для внутримышечного введения.

При хроническом перенасыщении железом дозу подбирают индивидуально. Обычно вводят внутримышечно 0,5–1 г 1 раз в день. При трансфузии эритро-

цитарной массы вводят 2 г дефероксамина внутривенно на каждую дозу (но отдельно с препаратом крови).

Подкожно вводят по 1–2 г/сутки (20–40 мг/кг/сутки) в виде 8–24-часовой постоянной инфузии через дозатор.

Для усиления выведения железа назначают **аскорбиновую кислоту** внутрь в дозе 200 мг/сутки (детям — 100 мг/сутки). Аскорбиновую кислоту не назначают пациентам с сердечной недостаточностью.

Для лечения перенасыщения алюминием дозу подбирают из расчета, что каждые 100 мг дефероксамина связывают 4,1 мг алюминия.

■ Натрия тиосульфат

Натрия тиосульфат (Natrii thiosulfas)

Многие производители 30 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Образует нетоксичные или малотоксичные соединения с солями тяжелых металлов, галогенами и цианидами.

Показания

Отравление мышьяком, свинцом, ртутью, бромом, йодом, цианидами.

Противопоказания

Нет.

Безопасность применения во время беременности не установлена.

Побочные действия

Не выявлены.

Дозировка и применение

Внутривенно ▶

Вводят медленно (в течение 10 мин) 5–50 мл 30 % раствора (в зависимости от тяжести отравления) однократно. Детям вводят до 7 г/м² (не более 12,5 г).

■ Пеницилламин**Купренил (Cuprenil)**

Polfa Таблетки 250 мг

Продукт гидролиза пенициллина, оказывает комплекснообразующее и иммунодепрессивное действие. При болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) усиливает выведение избытка меди (эффект проявляется через 1–3 месяца лечения). При ревматоидном артрите эффект проявляется через 2–3 месяца лечения, уступает по силе действия другим современным базисным средствам, при этом возможно развитие вторичной резистентности.

Показания

- Отравление тяжелыми металлами (свинцом, железом, ртутью и мышьяком), болезнь Вильсона-Коновалова.
- Ревматоидный артрит (не является средством 1-го ряда), системная склеродермия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, нарушение гемопоэза, агранулоцитоз, миастения, нефропатия, почечная недостаточность, болезнь Шегрена.

Побочные действия

Артралгия, лимфаденопатия, волчаночноподобный синдром, алопеция, тиреоидит, лейкопения, тромбоцитопения, миастения *gravis*, периферическая нейропатия (следует принимать препараты **витамина В₆**), полимиозит, дерматомиозит, лихорадка, нефротический синдром, гематурия, синдром Гудпасчера, тромбофлебит, диспепсия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, аллергические реакции.

Контроль

Общий анализ крови и мочи.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

При остром отравлении свинцом доза составляет 1–2 г/сутки для взрослых и 20 мг/кг — для детей. При болезни Вильсона-Коновалова назначают

взрослым, начиная с 250 мг/сутки до 2 г/сутки, детям — со 150 мг/сутки до 750 мг/сутки.

При ревматоидном артрите и склеродермии начальная доза составляет 125–250 мг. При необходимости дозу повышают на 50–150 мг через каждые 4–12 недели до обычной суточной дозы 500–750 мг. Максимальная суточная доза — 1,5 г (у пожилых — 1 г).

■ Унитиол**Унитиол (Unithiolum)**

Многие производители 5 % р-р для инъекций: ампула 5 мл

Содержит активные сульфгидрильные группы, которые связываются с ядами, находящимися в крови.

Показания

- Острые и хронические отравления органическими и неорганическими соединениями мышьяка, ртути, золота, хрома, кадмия, кобальта, меди, цинка, никеля, висмута, сурьмы.
- Острое отравление дихлорэтаном и 4-хлористым углеродом.

Применяют также при интоксикации сердечными гликозидами (см. стр. 209–210), болезни Вильсона-Коновалова, диабетической полинейропатии, хроническом алкоголизме.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые заболевания печени, гипертоническая болезнь.

Побочные действия

Тошнота, рвота, тахикардия, артериальная гипертония, головокружение, беспокойство.

Дозировка и применение

Внутримышечно, подкожно ▶

При острых отравлениях вводят взрослым по 5–10 мл (0,05 мг/кг) через каждые 6–8 ч, на вторые сутки — через каждые 8–12 ч. Детям вводят по 1 мл на 10 кг веса через каждые 6 ч, в последующем — по 1–2 инъекции в сутки.

При болезни Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральной дистрофии) назначают по 5–10 мл ежедневно или через день; всего 25–30 инъекций с перерывом 3–4 месяца.

При диабетической полинейропатии вводят по 5 мл 1 раз в день в течение 10 суток.

Для купирования острого алкогольного делирия вводят внутримышечно 4–5 мл 5 % раствора.

Внутривенно ▶

При острых отравлениях средней и тяжелой степени налаживают медленную капельную инфузию унитиола со скоростью 20–40 мл/ч (в зависимости от тяжести) в общей дозе 200–300 мл 5 % раствора. При проведении методов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализа) $\frac{1}{4}$ общей дозы вводят до операции гемокоррекции.

Глава 120

Общетонизирующие средства и адаптогены

С целью лечения астении (в т. ч. после перенесенных тяжелых инфекций, травм и других заболеваний), переутомления и неврастения применяют самые разнообразные препараты, которые оказывают общетонизирующее действие, а также улучшают эндокринную регуляцию и обменные процессы и повышают адаптацию организма к неблагоприятным факторам.

В качестве общетонизирующих средств используют растительные препараты на основе **аралии, заманихи, левзеи, лимонника китайского**.

Препараты **женьшеня, родиолы розовой, элеутерококка** и некоторых других растений сочетают общетонизирующий эффект с адаптационными свойствами.

Применяют также препарат животного происхождения — **экстракт пантов** (неокостенелых рогов) марала, изюбря или благородного оленя.

Новое синтетическое средство — **адамантилбромфениламин**.

Механизм общетонизирующего и адаптогенного действия большинства препаратов неясен. Эффект проявляется при длительном курсовом применении.

Эти средства обычно хорошо переносятся. Не следует назначать их при повышенной возбудимости ЦНС, гипертонической болезни и некоторых других состояниях.

■ Адамантилбромфениламин

Ладастен (Ladasten)

Мастерфарм Таблетки 50 и 100 мг

Производное адамантана, усиливает выброс дофамина из пресинаптических окончаний, блокирует его обратный захват и усиливает его синтез, оказывает также модулирующее влияние на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс. В итоге положительно влияет на показатели физической и умственной работоспособности. Не вызывает гиперстимуляции и последствия в виде истощения функциональных возможностей организма, не вызывает зависимости, не нарушает скорость психомоторных реакций.

Показания

Астенические состояния различного генеза, неврастения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет.

Побочные действия

Избыточная активность и расстройства засыпания (рекомендуют снизить дозу и не принимать препарат позже 16.00), аллергические реакции.

При передозировке возможна седация.

Взаимодействие с другими препаратами

Уменьшает гипнотическое действие *тиопентала натрия*, не ослабляет анксиолитического эффекта *бензодиазепинов*.

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Разовая доза составляет 50–100 мг; суточная — 100–200 мг на 2 приема. Курс лечения — 2–4 недели.

■ Аралия

Настойка (на 70 %) спирте (1 : 5) из корней аралии высокой.

Показания

Астения, пониженное артериальное давление.

Противопоказания

Повышенная возбудимость, бессонница, гипертоническая болезнь (стойкий подъем артериального давления).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают по 30–40 капель 2–3 раза в день.

■ Заманиха

Настойка (на 70 %) спирте (1 : 5) из корней и корневищ заманихи (семейства Аралиевых).

Дозировка и применение

Внутрь ▶

Назначают до еды по 30–40 капель 2–3 раза в день.

■ Женьшень

Гербион Женьшень (Herbion Ginseng)

КРКА Капсулы 350 мг

Геримакс Женьшень (Gerimax Ginseng)

Нусмед Таблетки 200 мг

Доппельгерц Женьшень

Queisser Капсулы 180 мг

Настойка женьшеня (Tinctura ginseng)

Многие производители

Экстракт корня женьшеня, оказывает тонизирующее и психостимулирующее действие.

Показания

Астения, переутомление, неврастения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, артериальная гипертензия, бессонница, эпилепсия.

Побочные действия

Повышенная возбудимость, нарушение сна.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Настойку (1 : 10 на 70 % спирте) назначают за 30–40 минут до еды по 15–25 капель 2–3 раза в сутки. Курс — 30–40 дней.

Гербион Женьшень назначают пациентам старше 18 лет по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака. Рекомендуемая продолжительность применения — 4–8 недель.

Геримакс Женьшень назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 таблетке 1 раз в сутки (утром).

Доппельгерц Женьшень назначают взрослым и подросткам старше 12 лет по 1 капсуле 2 раза в день (утром и днем).

■ Левзея

Спиртовой (70 %) экстракт (1 : 1) экстракт из корневищ с корнями левзеи.

Показания

Неврозы, беспокойство, слабость, чрезмерные физические и психические нагрузки, снижение потенции, период реконвалесценции.

Противопоказания

Артериальная гипертензия, аритмии, инфекции, психозы, дебилность.

Побочные действия

Диспептические расстройства.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Назначают по 15–30 капель 3–4 раза в день.

■ Лимонник китайский**Показания**

Астения, переутомление, неврастения.

Противопоказания

Артериальная гипертензия, повышенная возбудимость, эпилепсия, судорожные состояния, расстройства сна, острые инфекционные и вирусные заболевания, хронические заболевания печени, беременность, период лактации.

Побочные действия

Тахикардия, нарушение сна, головная боль.

Дозировка и применение

Внутри ▶

Спиртовую настойку назначают натошак или через 4 ч после еды по 20–30 капель 2–3 раза в день, препарат *Ликол* по 2 капсуле 3 раза в день за 10–15 минут до еды в течение 2 недель.

■ Маточковое молочко**Апилак (Апилак)**

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Таблетки сублингвальные 10 мг 3 % мазь в тубах 50 г |
|-----------------------------|--|

Пчелиное маточное молочко представляет собой секрет, вырабатываемый аллотрофическими железами рабочих пчел. Содержит витамины, макро- и микроэлементы, аминокислоты, в т. ч. незаменимые, ряд других биологически активных веществ. Обладает общетонизирующим действием, стимулирует клеточный обмен, повышает аппетит.

Показания

Астения, нарушение лактации (гипогалактия) в послеродовом периоде. Применяют также в качестве вспомогательного средства при лечении неврологических расстройств и артериальной гипотензии.

Наружно: себорея кожи лица, себорейная и микробная экзема, кожный зуд, нейродермит, опрелость.

Противопоказания

Гиперчувствительность, болезнь Аддисона.

По показаниям назначают во время беременности и в период лактации.

Побочные действия

Аллергические реакции, расстройства сна (рекомендуют уменьшить дозу).

Дозировка и применение

Сублингвально ▶

Назначают взрослым по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 10–15 дней.

Наружно ▶

Наносят на пораженные участки кожи (можно под повязку) от 2 до 10 г 1–2 раза в сутки; курс — от 1 недели до 2 месяцев.

■ Пантов экстракт**Пантокрин (Pantocrinum)**

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Многие производители</i> | Р-р для приема внутрь: флаконы 30 и 50 мл Таблетки 75 и 150 мг Р-р для инъекций: ампула 1 мл |
|-----------------------------|--|

Жидкий водно-спиртовой экстракт (на 50 % спирте) из неокостенелых рогов (пантов) марала, изюбря или благородного оленя.

Показания

Переутомление, астения, неврастения.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженный атеросклероз, сердечная недостаточность, стенокардия, гиперкоагуляция, нефрит (тяжелые формы), диарея, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования.

Побочные действия

Головная боль, повышение АД, кожный зуд.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают по 25–40 капель раствора или по 1–2 таблетки 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 3–4 недель. Возможно проведение повторных курсов через 5–7 дней.

Подкожно / внутримышечно ▶

Вводят по 1–2 мл 1 раз в день в течение 15–20 суток. Проводят 2–3 курса с интервалом 10 дней.

■ Родиола розовая

Спиртовой (40 %) экстракт (1 : 1) из корневищ с корнями родиолы розовой.

Показания

Переутомление, астения, вегето-сосудистая дистония, неврастения.

Побочные действия

Возбуждение, бессонница, головная боль, повышение АД.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают взрослым и подросткам старше 12 лет за 15–30 минут до еды по 5–10 капель 2–3 раза в день в течение 10–20 суток.

Родаскон принимают 2–3 таблетки (каждая по 50 мг) в первой половине дня до еды. Курс лечения 10–14 дней. Перед физическим или умственным напряжением за 30 минут принимают 2–4 таблетки.

■ Элеутерококк

Спиртовой (40 %) экстракт (1 : 1) из корневищ с корнями элеутерококка колючего.

Показания

Переутомление, астения, неврастения.

Дозировка и применение*Внутрь* ▶

Назначают за 30–40 минут до еды по 30–50 капель 2–3 раза в день в течение 25–30 суток.

Алфавитный указатель

α -ДНКаза 410
g-Глутамил-триптофан 807
Н-В-Вакс II 769
L-Тироксин 595
L-Карнитин 624
L-Карнозин 934
L-Сарколизин 834
N-АЦ-Ратиофарм 408
3ТС 738
5-Fluorouracil 846
5-Nitrox 503
5-НОК 503
5-Аминосалициловая кислота 468
5-Нитрокс 503
5-НОК 503
5-Фторурацил 846
6-МР 845

А

А.Т.10 601
Абакавир 739
Абактал 667
Абатацепт 620
Абергин
 при паркинсонизме 119
 в эндокринологии 554
Абилифай 83
Абциксимаб 341
Аваксим 773
Авалид 301
Авандамет 592
Авандарил 592
Авандия 590
Авастин 876
Авелокс 668
Авлоклор 756
Аводарт 492
Авонекс 798
Агапурин 336
Агемфил А 352
Агемфил В 353
Агенераза 743
Агеста 521
Агонисты α_2 -адренорецепторов 163
Аграсгат 342
Агрилин 344
Агриппал S1 774
Адалат 278
Адалимуаб 621
Адамантилбромфениламин 941
Адамон лонг 11
Адапален 905
Адаптол 57
Адваграф 806
Адвантан 893
Адвил 26
Аддитива кальций 429, 599
Адельфан-Эзидрекс 301
Адеметионин 479

Аденозин 247
Аденокор 247
Адефовир дипивоксил 728
Адонис-бром 43
Адреналин 229
 при бронхоспазме 399
Адреноблокаторы 261
Адренокортикостероиды 564
Адреномиметические средства 227
Адриабластин 853
Адриамицин 853
Адрианол 374
АДС-анатоксин 770
АДС-М-анатоксин 770
Азактам 659
Азалептин 84
Азаметоний 306
Азапентацен 933
Азаран 655
Азатиоприн 801
Азафен 62
Азелаиновая кислота 904
Азеластин
 назально 375
 в офтальмологии 914
Азивок 672
Азидотимидин 735
Азикар 672
Азилект 123
Азинокс 764
Азитрал 672
Азитрокс 672
Азитромицин 672
Азицид 672
Азолотые противогрибковые
 средства 704
Азопт 927
Азотистый иприт 834
Азтор 315
Азтреонам 659
Аимафикс ДИ 353
Аймалин 258
Айронил
 при бронхиальной астме 399
 при токолизе 507
Акамол 14
Акарбоза 591
Акатинол-мемантин 119
Аква Марис 423
Аквадетрим 601
Акваретики 218
Аквафор 211
АКДС 769
Акинетон 125
Аккупро 286
Аккуретик 299
Акласта 606
Акне, средства для лечения 904
Аколат 393
Акривастатин 380

Акридерм 893
Акридерм ГЕНТА 897
Акридерм ГК 897
Акридерм СК 893
Акридилол 272
Акридипин 280
Акриланз 434
Акрипамид 211
Аксетин 652
Аксид 436
Аксоне 655
АКТ-4 686
Акт-ХИБ 778
Актамелокс 31
Актастав 736
Актема 620
Активаторы калиевых каналов 282
Активированный протеин С 331
Активированный уголь 460
Актик 5
Актилизе 322
Актиномицин 851
Актиферрин 356
Актовегин 910
 в офтальмологии 934
Актонель 608
Актос 589
Актрапид НМ 578
Алдеслейкин 788
Алдизем 277
Алексан 849
Алемоксан 84
Алемтузумаб 875
Алендронат натрия 605
Алендроновая кислота 605
Алергофтал 915
Алефацепт 903
Алзолам 54
Алимта 844
Алискирен 290
Алкаин 931
Алкалоиды барвинка 857
Алкеран 834
Алклометазон 893
Аллапинин 258
Алларитмин 258
Аллегрон 62
Аллергодил
 назально 375
 в офтальмологии 914
Аллеркапс 381
Аллерцет 381
Аллиламины 711
Алломарон 616
Аллопуринол 615, 616
Аллохол 484
Аллупол 615
Алмагель 429
Алмирал 25
 наружно 32

- Алмогран 38
 Алмол 429
 Альмотриптан 38
 Аломид 914
 Алосетрон 446
 Алостин 603
 Алпокс 54
 Алпразолам 54
 Алпрогель 429
 Алпрокс 54
 Алпростадил 307
 интракавернозно 496
 Алпростан 307
 Алтацид 429
 Алтиазем РР 277
 Алтива 381
 Алтретамин 868
 Альбарел 296
 Альбендазол 764
 Альбумин 183
 Альбутерол 397
 Альвеофакт 417
 Альверин 444
 Альгельдрат 428
 Альгинатол 474
 Альгирем 715
 Альдактон 215
 Альдецин
 назально 376
 при бронхиальной астме 391
 Альдомет 294
 Алька-Зельцер 24
 Алька-Прим 24
 Альтеплаза 322
 Альфа D₃ 601
 Альфа Нормикс 458
 Альфаган 927
 Альфакальцидол 601
 Альфарона 796
 Альфацет 652
 Альфентанил 161
 эпидурально 178
 Альфузозин 490
 Алюмаг 429
 Алюминия соли 429
 Амантадин
 при паркинсонизме 118
 при гриппе 716
 Амарил 587
 Амбазон 424
 Амбен 346
 Амбене 30
 Амбизом 704
 Амбробене 410
 Амброгексал 410
 Амброксол 410
 Амбросан 410
 Амевив 903
 Амертил 381
 Амигренин 38
 Амидат 165
 Амизол 60
 Амикацин 662
 Амикин 662
 Амиксид 61
 Амиксин 799
 Амилорид 215
 комбинированные
 средства 218, 299
 Аминазин 81
 Аминоартрин 611
 Аминовен 198, 199
 Аминовен инфант 198, 200
 Аминовенос Пед 199
 Аминогликозиды 659
 при туберкулезе 691
 Аминокапроновая кислота 346
 Аминокислотные растворы 197
 Аминокровин 198, 199
 Аминометилбензойная кислота 346
 Аминопенициллины 645
 Аминоплазмаль 199
 Аминоплазмаль Гепа-10 % 198
 Аминоплазмаль Е 198
 Аминосалициловая кислота 696
 Аминосол 198
 Аминостерил 198
 Аминостерил КЕ 10 %
 безуглеводный 199
 Аминостерил КЕ Нефро 198
 Аминофеназон 29
 Аминофиллин 402
 Амидарон 252
 Амилордин 252
 Амиридин 136
 Амирол 60
 Амисульприд 83
 Амитриптилин 60
 Амифостин 890
 Амицил 662
 Амловас 280
 Амлодипин 280
 Амоксикар 645
 Амоксилав 647
 Амоксициллин 645
 Амоксициллин + клавулановая
 кислота 647
 Амоксициллин + клоксациллин +
 лактобактерин 645
 Амоксициллин + сульбактам 647
 Аморолфин 714
 Амосин 645
 Ампиокс-натрий 646
 Амписид 648
 Ампициллин 646
 Ампициллин + оксациллин 646
 Ампициллин + сульбактам 648
 Амплитон 300
 Ампренавир 743
 Амприлан 287
 Амприлан НД 299
 Амприлан НЛ 299
 Амринон 220
 Амфотерицин В 702
 Анаболические стероиды 563
 Анагредил 344
 Анакинра 620
 Аналгетики-антипиретики 13
 Аналгин 17
 Аналоги амилина 591
 Аналоги глюкагоноподобного
 пептида-1 590
 Аналоги соматостатина 575
 Анаприлин 267
 Анастера 887
 Анастрозол 887
 Анатоксин дифтерийно-столбнячный
 770
 Анатоксин стафилококковый 779
 Анатоксин столбнячный очищенный
 адсорбированный жидкий 770
 Анауран 420
 Анафранил 61
 Анацид 429
 Анацид форте 429
 Анаэроцеф 653
 Анги Септ Доктора Тайсса 425
 Ангин-Хель С 425
 Ангиоприл-25 285
 Анданте 48
 Андипал 15
 Андраксан 881
 Андриол 549
 Андрогель 549
 Андрокур 552
 в онкологии 882
 Андропатч 549
 Анекаин 175
 Анексат 159
 Анестетики местные 931
 Анжелик 540
 Анидулафунгин 712
 Анистреплаза 323
 Анкотил 713
 Анопирин 24
 Ансамиды 689
 Антабус 139
 Антагонисты альдостерона 215
 Антагонисты рецепторов
 ангиотензина II 288
 Антагонисты рецепторов гормона
 роста 576
 Антагонисты рецепторов
 нейрокинина 1 112
 Антагонисты фактора некроза
 опухоли 621
 Антазолин
 назально 375
 в офтальмологии 915
 Антаксон 141
 Антацид таблетки 429
 Антациды 428
 Антелепсин 97
 Антеовин 517
 Антиангинальные средства 233
 Антиаритмические средства 243
 Антибактериальные средства 628
 Антигельминтные средства 763
 Антигемофильный фактор 352
 Антигеп 773
 Антигистаминные средства 378
 Антигриппин 369

АНТ

- Антидепрессанты 58
 Антидиаб 587
 Антикоагулянты 324
 Антилимфолин 809
 Антилимфоцитарные иммуноглобулины 808
 Антиманические средства 86
 Антимигренозные анальгетики 36
 Антипаркинсонические средства 115
 Антипирин 420
 Антипротеиназные средства 349
 Антипротозойные средства 752
 Антипсихотические средства 71
 Антирабическая культуральная сухая вакцина 772
 Антиринол 377
 Антисклерол 318
 Антиструмин 596
 Антитромбин III 330
 Антитромбоцитарные средства 335
 Антифагин антистафилококковый 779
 Антифлу 369
 Антифунгол 705
 вагинально 530
 Антрасеннин 450
 Апаурин 52
 в анестезиологии 158
 Апбутол 693
 Апецстатин 315
 Аперомид 170
 Апидра 578
 Апилак 942
 Апилепсин 91
 Апо-амитриптилин 60
 Апо-атенол 269
 Апо-галоперидол 76
 Апо-глибурид 585
 Апо-диазепам 52
 Апо-дикло 25
 Апо-дипиридамола 337
 Апо-докси 675
 Апо-ибупрофен 26
 Апо-индометацин 28
 Апо-капто 285
 Апо-карбамазепин 92
 Апо-клодрезпат 54
 Апо-лоразепам 53
 Апо-метоклоп 106
 Апо-напроксен 26
 Апо-оксазепам 53
 Апо-пироксикам 29
 Апо-тиоридазин 79
 Апо-триазид 218
 Апо-трифлуоперазин 80
 Апо-фамотидин 436
 Апо-флуоксетин 66
 Апо-флуразепам 46
 Апо-фуросемид 213
 Апоморфин 114
 Апонил 31
 Апрессин 297
 Апровель 289
 Апротекс 350
 Апротинин 349
 АПСАК 323
 Аптивус 746
 Арава 618
 Аралия 941
 Аранесп 362
 Арбидол 718
 Арбифлекс 336
 Арвирон 729
 Аргосульфам 897
 Ардуан 171
 Аредиа 607
 Арикстра 330
 Аримидекс 887
 Арипипразол 83
 Арител 270
 Аритмол 255
 Арифон 211
 Арицепт 127
 Аркалист 620
 Аркетис 65
 Аркоксиа 32
 Аркурон 171
 Аромазин 887
 Артезин 262
 в урологии 491
 Артезунат 758
 Артемезинин 758
 Артеметер 758
 Артеметер + люмефантрин 762
 Артикаин 176
 Артра Витрум 612
 Артрекс 32
 Артродарин 613
 Артрозилен 27
 наружно 32
 Артротек 26
 Арутимол 924
 Арфонад 306
 АС-анатоксин 770
 Асакол 468
 Асентра 65
 Аскафф 24
 Аскорил экспекторант 414
 Аскофен П 16
 Асомекс 280
 Аспарагиназа 872
 Аспекард 24
 Аспиватрин 24
 Аспирин 24
 антиагрегант 335
 Аспирин Комплекс 369
 Аспро-С форте 24
 Аспрокол 24
 Асталин 397
 Астафен 387
 Атазанавир 746
 Атаканд 289
 Атаканд плюс 301
 Атаракс 55
 Атгам 808
 Атегексал композитум 299
 Атенобене 269
 Атенова 269
 Атенол 269
 Атенолол 269
 комбинированные средства 299
 Ативан 53
 Атифин 711
 Аткардил 269
 Атоваквон 762
 Атоваквон + прогунил 757
 Аторвастатин 315
 Аторис 315
 Атосибан 507
 Атракурый 169
 Атрам 273
 Атрикан 250 754
 Атрипла 733
 Атровент 403
 Атромед 929
 Атропин
 спазмолитик 34
 премедикация 152
 при брадиаритмии 260
 в офтальмологии 929
 Агтапульгит 456
 Аугментин 647
 Ауранофин 620
 Ауробин 473
 Аурунал 281
 Ауроним 31
 Ауропан 620
 Аурорикс 67
 Ауротиомалат натрия 620
 Афлеган 410
 Афлодерм 893
 Афломаг 429
 Афобазол 57
 Африн 374
 Ацебутолол 271
 Ацедипрол 91
 Ацеклофенак 26
 Аценокумарол 334
 Ацепар 16
 Ацесоль 193
 Ацестин 408
 Ацетазоламид 214
 Ацетаминофен 14
 Ацетарсол 535
 Ацетен 285
 Ацетилсалициловая кислота 24
 антиагрегант 335
 Ацетилцистеин 408
 Ацетомепрегенол 547
 оральный контрацептив 517
 Ацигерпин 719
 Ацидекс 437
 Ацикловир 719
 в офтальмологии 920
 Ацикловир + интерферон альфа-2 720
 Ацикlostад 719
 Ацилакт 464
 Ацилок Е 437
 Аципол 464
 Ацитретин 901

- Ацифеин 16
 АЦЦ 408
 Аэродиол 542
 Аэросонит 235
 Аэрран 156
 Аэртал 26
 Аэсцин 311
- Б**
- Багомет 588
 Баготирокс 595
 Баета 590
 Базетам 490
 Базиликсимаб 810
 Базирон АС 904
 Байпресс 281
 Баклофен 143
 Баксан 650
 Бактериофаг 466
 Бактисубтил 464
 Бактрим 685
 Бактробан
 в оториноларингологии 422
 наружно 896
 Баладекс 414
 Балсалазид 470
 Банеоцин 896
 Бараклюд 728
 Баралгин 15
 Баралгин М 17
 Барбитураты
 снотворные средства 47
 противосудорожные средства 98
 в анестезиологии 157
 Барнетил 82
 Барофан-зидрекс 301
 Батрафен 714
 вагинально 530
 Бевацизумаб 876
 Бегривак 774
 Безалип 317
 Безафибрат 317
 Беклазон 391
 Беклоджет 391
 Беклометазон
 назально 376
 при бронхиальной астме 391
 Беклометазон + хлорамфеникол +
 клотримазол + лидокаин 420
 Беклофортэ 391
 Беккодиск 391
 Беконазе 376
 Бекотид 391
 Бекстра 32
 Белара 517
 Белласпон 40
 Беллатаминал 40
 Беллуме 517
 Белогент 897
 Белодерм 893
 Белосалик 893
 Белустин 839
 Беназеприл 286
 Бенакорт 392
 Беналгин 15
 Бендазол 298
 Бенефикс 353
 Бензалконий 528
 Бензамиды
 антипсихотические средства 82
 противорвотные средства 105
 Бензатина бензилпенициллин 643
 Бензатина бензилпенициллин +
 бензилпенициллин прокаин 644
 Бензбромарон 616
 Бензидамин 423, 534
 Бензилбензоат 907
 Бензилпенициллин 642
 Бензилпенициллин + бензатина
 бензилпенициллин +
 бензилпенициллин прокаин 644
 Бензилпенициллин прокаин 644
 Бензилпенициллина новокаиновая
 соль 644
 Бензнидазол 752
 Бензобарбитал 99
 Бензогексоний 306
 Бензодиазепины
 снотворные средства 44
 транквилизаторы 49
 противосудорожные средства 97
 в анестезиологии 158
 Бензоила пероксид 904
 Бензоклидин 56
 Бензонал 99
 Бенокси 931
 Бенциклан 35
 Бепантен 910
 Берберил Н 916
 Берлидорм 46
 Берликорт 570
 Берлиприл 285
 Берлитион 624
 Беродуал 405
 Беротек 398
 Беспя 35
 Бета-Адалат 299
 Бетагенот 919
 Бетагистин 114
 Бетадермик 893
 Бетадин
 в оториноларингологии 425
 вагинально 535
 Бетадрин 915
 Бетазон 912
 Бетаина цитрат 482
 Бетак 270
 Бетакард 269
 Бетаксолол 270
 Бетаксолол 270
 в офтальмологии 924
 Беталейкин 365
 Беталмик ЕС 924
 Бетамакс 82
 Бетаметазон 571
 наружно 893, 897
 в офтальмологии 912
 Бетаметазон + гентамицин
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 919
 Бетаназ 585
 Бетасерк 114
 Бетастин 114
 Бетаферон 798
 Бетнезол 912
 Бетновейт 893
 Бетновейт ГМ 897
 Бетновейт С 893
 Бетоптик 924
 Бетуас 924
 Бефорал 8
 Би-Септин 685
 Биастен 405
 Бидоп 270
 Биен 895
 Бикалутамид 881
 Бикалутера 881
 Биклотимол 424
 БиКНУ 839
 Бикотрим 685
 Билумид 881
 Бильтрицид 766
 Биматопрост 928
 Бинафин 711
 Биоклат 352
 Биопарокс 422
 Биосулин 30/70 580
 Биосулин Н 579
 Биосулин Р 578
 Биотраксон 655
 Биофлор 464
 Бипериден 125
 Бипрол 270
 Бисакодил 449
 Бисептол 685
 Бисогамма 270
 Бисокард 270
 Бисолвон 409
 Бисопролол 270
 Бифидумбактерин 464
 Бификол 464
 Бифилиз 464
 Бифиформ 464
 Бифоназол 705
 Бифосин 705
 Бициллин-1 643
 Бициллин-3 644
 Бициллин-5 644
 Блостокарб 841
 Бленамакс 856
 Блеомицетин 856
 Блеомицин 856
 Блеоцин 856
 Блокадрен 268
 Блокальцин 277
 Блокаторы кальциевых каналов 275
 ноотропные 137
 Блокацид 436
 Блокордил 285
 Бозентан 291
 Бонафтон 920

БОН

Бонвива 606
 Бондронат 606
 Бонепос 607
 Бонин 110
 Бонифен 26
 Бопиндолол 268
 Борная кислота 421
 в офтальмологии 918
 Бортезомиб 869
 Ботокс 145
 Ботулинум А токсин 145
 Ботулинум В токсин 146
 Бравегил 383
 Брамизил 711
 Брамитоб 663
 Бревиблок 271
 Бреинал 137
 Бренциале форте 480
 Бриетал 158
 Бризалин 373
 Бриканил
 при бронхоспазме 399
 при токолизе 507
 Брилид 671
 Бримонидин 927
 Бриналидикс 211
 Бринердин 301
 Бринзоламид 927
 Брифесептол 685
 Брозаар 289
 Бромазепам 54
 Бромгексин 409
 Бромиды 43
 Бромизовал 99
 Бромкамфора 43
 Бромкриптин
 при паркинсонизме 119
 в эндокринологии 554
 Бромэргон
 при паркинсонизме 119
 в эндокринологии 554
 Бронкатар 409
 Бронхо-мунал 783
 Бронхобос 409
 Бронхолитин 415
 Бронхосан 409
 Бронхотил 409
 Бронхоцин 415
 Бронципро 666
 Бротизолам 46
 Бротинум 419
 Бруламицин 663
 Брустан 16
 Бруфен 26
 наружно 32
 Бруцеллезная вакцина 772
 Брюшнотифозная спиртовая сухая
 вакцина 773
 Бубил 907
 Бубо-кок 771
 Бубо-М 771
 Буденофальк 471
 Будесонид
 назально 376
 при бронхиальной астме 392, 405
 при НЯК и болезни Крона 471

Буметанид 213
 Бупивакаин 175
 Бупикаин 175
 Бупранал 9
 Бупренорфин 9
 Бурана 26
 Бусерелин 553
 в онкологии 880
 Бусерелин депо 880
 Бусильвекс 837
 Бускопан 34
 Буспар 55
 Буспирон 55
 Бусульфамид 837
 Бутадион 33
 Бутаминофен 723
 в офтальмологии 920
 Бутамират 412
 Бутоконазол 530
 Буторфанол 8
 Буфенокс 213
 БЦЖ 769
 БЦЖ-М 769
 Быструмгель 33

В

В-кар 495
 Вагинальные средства 529
 Ваготил 536
 Ваден 408
 Вазапостан 307
 Вазелиновое масло 453
 Вазилип 316
 Вазкотен 270
 Вазобрал 40
 Вазокордин 269
 Вазонит 337
 Вазопрессин 477
 Ваксигрип 774
 Вакта 773
 Вакцина БЦЖ 874
 Вакцина против гепатита В
 рекомбинантная дрожжевая
 жидкая 769
 Валацикловир 720
 Валганцикловир 726
 Валдекоксиб 32
 Валерианы препараты 42
 Валиум 52
 в анестезиологии 158
 Валокордин 44
 Валосердин 44
 Валсартан 289
 Валтрекс 720
 Вальпроат натрия 91
 Вальпроевая кислота 91
 Вальсартан 289
 Вальцит 26
 Вампилокс 645
 Ванколед 676
 Ванкомицин 677
 Ванкорус 677
 Ванкоцин 677
 Варденафил 495
 Варениклин 142
 Варилрикс 773
 Варфарекс 335
 Варфарин 335
 Васкопин 280
 Ведикардол 273
 Везикар 488
 Вексол 912
 Вектавир 721
 Вектор Си 300 525
 Векуроний 170
 Велбин 859
 Велкейд 869
 Велорин 270
 Велосеф 651
 Венитан 311
 Венлафаксин 68
 Веноплант 311
 Венорутон 309
 Венофер 357
 Венофундин 186
 Вентавис 291
 Вентер 439
 Вентолин 397
 Вентрисол 440
 Вепезид 863
 Верал 25
 Верапамил 276
 комбинированные средства 300
 Вераплекс 546
 Вербутин 691
 Вермакар 763
 Вермокс 763
 Веро-амитриптилин 60
 Веро-амлодипин 280
 Веро-анастрозол 887
 Веро-аспарагиназа 872
 Веро-атенолол 270
 Веро-ацикловир 719
 Веро-бромгексин 409
 Веро-винкристин 858
 Веро-винпоцетин 130
 Веро-дротаверин 35
 Веро-индапамид 211
 Веро-ифосфамид 836
 Веро-ламотридин 94
 Веро-лоперамид 455
 Веро-лоратадин 380
 Веро-мебендазол 763
 Веро-метотрексат 843
 Веро-митомицин 856
 Веро-нифедипин 278
 Веро-омепразол 433
 Веро-ондансетрон 112
 Веро-офлоксацин 667
 Веро-пипекуроний 171
 Веро-пипемидин 500
 Веро-рибавирин 729
 Веро-симвастатин 316
 Веро-спиринолактон 215
 Веро-ставудин 736
 Веро-сульпирид 82
 Веро-тамоксифен 882
 Веро-триамтезид 218

- Веро-триметазидин 239
 Веро-финастерид 492
 Веро-флударабин 850
 Веро-флуконазол 707
 Веро-циклоспорин 803
 Веро-ципрофлоксацин 666
 Веро-эналаприл 285
 Веро-эпирубицин 854
 Верогалид EP 276
 Верона 497
 Верошпирон 215
 Версатис 174
 Вертизин 137
 Верцеф 652
 Весаноид 872
 Веснарион 220
 Вessel Дуэ Ф 329
 Виагра 495
 Вианвак 773
 Вибрамицин 675
 Виброцил 375
 Вивидрин 914
 Вигабатрин 103
 Вигантол 601
 Видеин 3 601
 Видекс 737
 Видисик 936
 Визин 916
 Визоптик 916
 Викаир 441
 Викалин 441
 Викасол 345
 Вилате 353
 Вилдаглиптин 590
 Вильпрафен 673
 Винбластин 857
 Винельбин 859
 Винкарельбин 859
 Винкристин 858
 Винорелбин 859
 Винпоцетин 130
 Виокс 31
 Виразол 729
 Вирамун 748
 Вирасепт 741
 Вирган 921
 Вирид 739
 Виролекс 719
 в офтальмологии 920
 Виру-мерц серол 723
 Вискальдикс 299
 Вискен 268
 Висмута препараты 440
 Висмута трикалия дицитрат 440
 Вистид 727
 Вита иодурол 933
 Витабакт 918
 Витагерпавак 774
 Витаден 933
 Витамин D₃ БОН 601
 Витамин B₁₂ 357
 Витамин К 345
 Витапрост 493
 Витасик 934
 Витафакол 933
 Витацальцин 429
 Виторин 319
 Витрум Кардио Омега-3 318
 Витрум Остеомаг 599
 Вифенд 709
 Виферон 796
 Вишеф 655
 ВИЧ, средства для лечения 731
 Внутриматочные средства 524
 Вокадин
 в оториноларингологии 425
 вагинально 535
 Вольтарен 32
 Волювен 186
 Вориконазол 709
 Вормин 763
 Вотрекс 25
 Вука-вука 497
 Вунузан 910
 Вумон 862
 Высокомолекулярные декстраны 184
- Г**
- Габапентин 103
 Габитрил 104
 Габриглобин 780
 Гайне Т-380S 525
 Галавит 785
 Галазолин 373
 Галантамин 127
 Галвус 590
 Галидор 35
 Галоперидол 76
 Галоприл 76
 Галотан 155
 Галотестин 834
 Гамма В.В. 780
 Гамунекс 780
 Ганатон 444
 Ганиреликс 562
 Ганцикловир 725
 в офтальмологии 921
 Гаразон 420
 в офтальмологии 919
 Гарамицин 917
 Гардасил 776
 Гартмана раствор 193
 Гаскон Дроп 453
 Гастал 429
 Гастрацид 429
 Гастрил 438
 Гастроzem 438
 Гастрозол 433
 Гастросидин 436
 Гастрофарм 430
 Гастроцепин 438
 Гатинова 668
 Гатиспан 668
 Гатифлоксацин 668
 в офтальмологии 917
 Гвайфенезин 406
 Гевиран 719
 Гексадрепс 424
 Гексален 868
 Гексаметилен-тетрамин 503
 Гексаметоний 306
 Гексамидин 100
 Гексаспрей 424
 Гексетидин 424
 Гексикон 536
 Гексобендин 131
 Гексопреналин 507
 Гексорал 424
 Гексэстрол 543
 в онкологии 884
 Гелариум гиперикум 70
 Геликсат ФС 352
 Гелофузин 187
 Гелусил 429
 Гельминтокс 765
 Гемабат 513
 Гемаза 932
 Гемепрост 514
 Гемзар 848
 Геминеврин 49
 Гемифлоксацин 669
 Гемоктин СДГ 352
 Гемопозитины 355
 Гемофер 356
 Гемохес 187
 Гемфиброзил 317
 Гемцитабин 848
 Генотропин 572
 Генсулин М 30 580
 Генсулин Н 579
 Генсулин Р 578
 Гентамицин 662
 в оториноларингологии 421, 422
 в офтальмологии 917, 919
 Гентран 184
 ГЕП-А-ин-ВАК 773
 Гепа-Мерц 478
 Гепарин натрия 324
 Гепариновая мазь 332
 Гепароид 332
 Гепасол А 478
 Гепатект 773
 Гепатил 478
 Гепатосан 482
 Гепатофальк 481
 Гепатромбин 332
 Гепатромбин Г 473
 Гепсера 728
 Гептор 479
 Гептрал 479
 Гербион Женьшень 941
 Геримакс Женьшень 941
 Героин 140
 Герпевир 719
 Герпетическая вакцина 774
 Герпферон 720
 Герцептин 877
 Геспан 186
 Гесперидин 309
 Гесперидин + экстракт игольцы
 колючей 309

ГЕС

- Гестид 429
 Гестонорон 885
 Гестринон 550
 Гетастарч 186
 Гефал 429
 Гефитиниб 863
 Гиаферон 793
 Гигротон 211
 Гидазепам 54
 Гидразин 870
 Гидралазин 297
 Гидреа 851
 Гидрокортисон 568
 наружно 893, 897, 898
 в офтальмологии 912
 Гидроксизин 55
 Гидроксикарбамид 851
 Гидроксимочевина 851
 Гидроксипрогестерон 546
 Гидроксипропилметилцеллюлоза 936
 Гидроксиуреа 851
 Гидроксихлорохин
 в ревматологии 619
 при малярии 756
 Гидроксиэтилкрахмала препараты 186
 Гидрокобаламин 358
 Гидротальцит 428
 Гидрохлортиазид 210
 комбинированные средства 218
 Гизаар 301
 Гикамтин 862
 Гилемал 585
 Гилуритмал 258
 Гимекромон 483
 Гиналгин 532
 Гинезол 7 530
 Гинекотекс 528
 Гинелея 517
 Гинепристон 521
 Гинестрил 514
 ГинеФикс 525
 Гинипрал 507
 Гинкор прокто 473
 Гино-дактарин 530
 Гино-певарил 530
 Гино-тардиферон 356
 Гино-травоген 530
 Гинодиан депо 540
 Гинофорт 530
 Гиоксизон 897
 Гиосцина бутилбромид 34
 Гиперпрост 490
 ГиперХАЕС 186
 Гипноген 47
 Гипномидат 165
 Гипогликемизирующие средства 583
 Гипоксен 625
 Гиполипидемические средства 313
 Гипорамин 716
 Гипотиазид 210
 Гираблок 667
 Гистаглобулин 782
 Гистак 437
 Гистафен 385
 Гистимет
 назально 375
 в офтальмологии 914
 Гистодил 438
 Гистохром 242
 в офтальмологии 935
 Глаксенна 450
 Глатирамера ацетат 149
 Глаувент 412
 Глаукома, средства для лечения 922
 Глаутам 924
 Глауцин 412
 Глево 668
 Глиатилин 135
 Глибамид 585
 Глибenez ретард 587
 Глибенкламид 585
 Глибетик 587
 Глибомет 592
 Глибурид 585
 Гливек 865
 Глидиаб 586
 Гликвидон 586
 Гликлазид 586
 Гликодин 415
 Гликолан 910
 Глимепирид 587
 Глипизид 587
 Глиприд 587
 Глиформин 588
 Глицерил гуайяколат 406
 Глицерил тринитрат 235, 236, 237
 Глицерин 453
 Глицилциклины 675
 Глицин 132
 Глицирризиновая кислота 534
 Глобулин противосибирезвенный
 лошадиный жидкий 777
 Глукомол 924
 Глутоксим 786
 Глутомил-триптофан 786
 ГлюкаГен 593
 Глюкагон 593
 Глюкантим 755
 Глюкобай 591
 Глюкованс 592
 Глюкоза 196
 Глюкозамина сульфат 611, 612
 Глюкокар 585
 Глюкомет 588
 Глюкород форте 592
 Глюкотрол 587
 Глюкофаж 588
 Глюренорм 586
 Глюрифтор 691
 Гнадион 376
 Гозерелин 553, 561
 в онкологии 881
 ГОМК 166
 Гонадотропин хорионический для
 инъекций 560
 Гонал Ф 558
 Гоптен 287
 Гордокс 349
 Гормональное влагалищное кольцо 524
 Гормоны гипофиза 572
 Госсипол 723
 Грамицидин 919
 Грамурин 500
 Грандаксин 54
 Гранисетрон 111
 Граноцит 364
 Грепафлоксацин 665
 Гризеофульвин 713
 Гриппекс 369
 Грипповак 774
 Гриппозная вакцина 774
 Гриппол 774
 Гриппферон 718
 Гроприносин 786
 Гуанфацин 295
 Гутрон 232
 Гутталакс 449

А

- А-Пантенол 910
 Дабигатран 329
 Дазатиниб 864
 Дазолик 683
 Дайвобет 900
 Дайвонекс 900
 Дайнепо 362
 Дакарбазин 837
 Даклизумаб 810
 Дактарин 705
 Дактиномицин 851
 Далацин 531
 наружно 896
 Далацин Ц 664
 Далерон 14
 Далерон КОЛД 3 369
 Дализол 889
 Далман 46
 Далтепарин 327
 Дальфаз 490
 Дальфопристин 678
 Даназол 551
 Дановал 551
 Данола 551
 Дантриум 144
 Дантролен 144
 Даонил 585
 Даприл 288
 Дапсон 697
 Даптомицин 679
 Дараприм 760
 Дарбепозитин 362
 Дардум 656
 Дарифенацин 488
 Дарунавир 747
 Даунозом 852
 Даунорубин 852
 Двасептол 685
 ДГК Континус 7
 Де-Нол 440

- Дебридат 445
 Деготь 900
 Дезлоратадин 380
 Дезоксирибонуклеат натрия
 для гемопоэза 366
 вагинально 537
 метаболическое средство 624
 иммуномодулятор 785
 наружно 910
 Дека-Дураболин 564
 Декаметоксин 424
 Декапептил 554
 в онкологии 881
 Декарис
 антигельминтное средство 764
 иммуномодулятор 786
 в онкологии 874
 Деквалиний 424
 Декса-гентамицин 919
 Дексавен 571
 Дексазон 571
 Дексалгин 28
 Дексамед 571
 Дексаметазон 571
 в оториноларингологии 420, 422
 в офтальмологии 912, 919
 Дексапос 912
 Декскетопрофен 28
 Дексмедетомидин 163
 Дексона 571
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 919
 Декспантенол 910
 Дексразоксан 890
 Декстран + маннитол 185
 Декстран-70 или 75 184, 185
 Декстраны высокомолекулярные 184
 Декстраны низкомолекулярные 185
 Декстрафер 357
 Декстрога 196
 Декстрометорфан 411
 Делагил
 в ревматологии 619
 при малярии 756
 Демадекс 213
 Демеклоциклин 218
 Денерел 387
 Депакин 91
 Депин Е 278
 Депо-медрол 570
 Депо-Провера
 контрацепция 523
 гормональное лечение 546
 в онкологии 886
 Деполяризирующие миорелаксанты 167
 Депонит 237
 Депостат 885
 Депрал 82
 Депрекс 66
 Депрексетин 66
 Депренон 66
 Деprim 70
- Деринат
 для гемопоэза 366
 вагинально 537
 метаболическое средство 624
 иммуномодулятор 785
 наружно 910
 Дермазин 897
 Дермарэф 895
 Дерместрил 542
 Дермовейт 893
 Десмопрессин 573
 Десонид 912
 Десферал 937
 Десфлуран 156
 Детралекс 309
 Детрунорм 488
 Деферипрон 355
 Дефероксамин 937
 Джес 517
 Джозамицин 673
 Джосет 415
 Ди-гель 430
 Диаб-норм 589
 Диабетон 586
 Диабефарм 587
 Диабинакс 587
 Диабрезид 587
 Диазем 277
 Диазепам 52
 в анестезиологии 158
 Диазепекс 52
 в анестезиологии 158
 Диазоксид 302
 Диазолин 383
 Диакарб 214
 Диакордин 277
 Диане-35 517
 Дианормет 588
 Диапам 52
 Диара 455
 Диастат 457
 Диатика 587
 Диацереин 613
 Дибазол 298
 Дивигель 542
 Дивина 540
 Дивитрен 540
 Диган 31
 Дигестал 476
 Дигибинд 221
 Дигидергот 39
 Дигидралазин 297
 Дигидрокодеин 7
 Дигидротахистерол 601
 Дигидроэрготамин 39
 Дигоксин 223
 Диданозин 737
 Дидрогестерон 546
 Дизопирамид 245
 Дикаин 931
 Дикло-Ф 913
 Диклобене 25
 наружно 32
 Диклоберл 25
- Дикловит 25
 Диклоген 25
 наружно 32
 в офтальмологии 913
 Дикломакс 25
 Дикломелан 25
 Диклонак 25
 Диклонат 25
 Диклопол 25
 Диклоран 25
 наружно 32
 Диклофен 25
 Диклофенак 25
 наружно 32
 в офтальмологии 913
 Диклофенак-лонг 913
 Диклофенакол 32
 Диласидом 237
 Дилатренд 273
 Дилкардия 277
 Дилтазем 277
 Дильцем 277
 Димебон 381
 Димедрол 382
 Дименгидринат 110
 Диметинден 382
 назально 375
 Династат 19
 Диноппрост 513
 Динопростон 512
 Диован 289
 Диоксидин 421, 422, 424
 Диосмектит 456
 Диосмин 308, 309
 Дипентум 469
 Дипивефрин 926
 Дипидолор 6
 Дипиридамол 337
 Дипироксим 938
 Дипразин 384
 Диприван 164
 Дипрогент 897
 Дипромал 91
 Дипросалик 893
 Дипроспан 571
 Диротон 288
 Дисоль 193
 Диспорт 145
 Дистигмин 148
 в урологии 487
 Дисульфирам 139
 Дисфлатил 453
 Дитамиин 39
 Дитек 405
 Дитилин 167
 Диувер 213
 Диуретики 208
 Дифенгидрамин 382
 в офтальмологии 915
 Дифенин 95
 Диферелин 554
 в онкологии 881
 Дифлазон 707

ДИФ

Дифлокс 707
 Дифлюкан 707
 Дифферин 905
 Дихлотиазид 210
 Дицетел 445
 Диэтиксим 938
 Длянос 373
 Добезилат кальция 308
 Добутамин 228
 Добутрекс 228
 Доксазозин 262
 в урологии 491
 Доксал 675
 Доксепин 61
 Доксиламин 48
 Доксилек 308
 Доксиум 308
 Доксициклин 675
 при малярии 757
 Доксорубифер 853
 Доксорубинин 853
 Доктор Тайсс капли против гриппа 784
 Доктор Тайсс настойка эхинацеи 783
 Доктор Тайсс экстракт эхинацеи 784
 Докузат натрия 453
 Долак 17
 Доласетрон 111
 Долгит 32
 Домперамол 36
 Домперидон 108
 в гастроэнтерологии 443
 Дона 611
 Доналгин 28
 Донепезил 127
 Донормил 48
 Допамин 228
 Доpegит 294
 Допексамин 220
 Допмин 228
 Доппельгерц Женьшень 941
 Доппельгерц-виталотоник 42
 Дорамицин 672
 Дорзоламид 923, 927
 Дорипенем 658
 Дорипрекс 658
 Дормикум 46, 159
 Дормиплант 42
 Дорназ альфа 410
 Достинекс 555
 Дофамин 228
 Дофетилид 248
 Доцетаксел 859
 Доцетера 859
 Драмина 110
 Дриптан 488
 Дроверин 35
 Дронабинол 112, 113
 Дронедарон 253
 Дроперидол 152
 Дротаверин 35
 в акушерстве 508
 Дротрекогин альфа 331
 ДТ Вакс 770

Дулоксетин 69
 Дульколак 449
 Дуо-септол 685
 Дуотрав 923
 Дутастерид 492
 Дуэллин 117
 Дэпифрин 926
 Дюрогезик 5
 Дюспаталин 444
 Дюфалак 451
 Дюфастон 546

Е

Евра 520
 Екокс 693
 Еллон гель 332
 ЕМБ-Фатол 400 693

Ж

Жанин 517
 Желатина препараты 187
 Желатиноль 187
 Желтой лихорадки живая сухая
 вакцина 775
 Женьшень 941
 Жинофильм 529
 Жировые эмульсии 201

З

Заведос 854
 Задитен 387
 в офтальмологии 915
 Закись азота 154
 Залаин 705
 Залдиар 11
 Залеплон 48
 Зальцитабин 738
 Заманиха 941
 Замицит 738
 Занамивир 717
 Заноцин 667
 Зантак 437
 Зантин 437
 Зафирлукаст 393
 Зедекс 415
 Зексат 843
 Зелмак 445
 Земплар 602
 Зенапакс 810
 Зептол 92
 Зерит 736
 Зероцид 433
 Зесторетик 299
 Зестрил 288
 Зетамакс ретард 672
 Зетифен 387
 Зетия 319
 Зеффикс 738
 Зи-фактор 672
 Зиаген 739
 Зивокс 677
 Зигрис 331
 Зидена 496
 Зидо-Эйч 735
 Зидовирин 735
 Зидовудин 735
 Зилейтон 394
 Зилт 338
 Зимар 917
 Зимулти 584
 Зинаксин 613
 Зинашеф 652
 Зинекард 890
 Зинекс 652
 Зинерит 896
 Зиннат 652
 Зипантола 434
 Зипрекса 84
 Зиртек 381
 Зитазониум 882
 Зитролид 672
 Зифло 394
 Зовиракс 719
 в офтальмологии 920
 Зокардис 286
 Зокардис плюс 299
 Зокор 316
 Зоксон 262
 в урологии 491
 Золадекс 553
 в онкологии 881
 Золедроновая кислота 606
 Золептил 83
 Золинокс 48
 Золмитриптан 38
 Золомакс 54
 Золота препараты 619
 Золофт 65
 Золпидем 47
 Золфин 651
 Зомета 606
 Зомиг 38
 Зонегран 103
 Зонисамид 103
 Зопиклон 48
 Зоран 437
 Зорстат 316
 Зотепин 83
 Зофеноприл 286
 Зофран 112
 Зуклопентиксол 77
 Зуккокс 686

И

Ибандроновая кислота 606
 Ибопамин 220
 Ибуклин 16
 Ибупрофен 26
 Ибусан 26
 Ибустрин 336
 Ибутилид 247
 Ибутоп 32
 Ивадал 47
 ИГ ВЕНА НИВ 780
 Идарубинин 854
 Идеос 599

- Идоксуридин 920
 Изо Мак 235
 Изо Мак Ретард 236
 Изо Мак Спрей 235
 Изодинит 236
 Изозид 689
 Изокет 235, 236, 237
 Изокомб 686
 Изоконазол 705
 вагинально 530
 Изолонг 236
 Изониазид 689
 Изопаск 689
 Изопринозин 786
 Изоптин 276
 Изопто-атропин 929
 Изопто-карбахол 925
 Изопто-карпин 925
 Изосорб 236
 Изосорбида динитрат 235, 236, 237
 Изосорбида моонитрат 236
 Изотонический р-р природной морской воды 423
 Изотретиноин 905
 Изофлуран 156
 Изофра 422
 Икорел 282
 Иксел 65
 Иломедин 291
 Илопрост 291
 Иматиниб 865
 Имекс 896
 Имигран 38
 Имидил 705
 вагинально 530
 Имипенем + циластатин 658
 Имипрамин 61
 Иммосгент 462
 Иммунал 784
 Иммунат 352
 Иммунин 353
 Иммуновенин 780
 Иммуноглобулин 780, 781
 Иммуноглобулин антирабический лошадиный жидкий 772
 Иммуноглобулин антиротавирусный человека донорский для энтерального применения 777
 Иммуноглобулин антистафилококковый 779
 Иммуноглобулин противостолбнячный человека 777
 Иммуноглобулин человека против гепатита В 773
 Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита 776
 Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения сухой 775
 Иммунодепрессанты 801
 Иммуномакс 784
 Иммуномодуляторы 783
 Иммунонорм 784
 Имовакс ДТ Адюльт 770
 Имовакс Полио 770
 Имован 48
 Имогам Раж 772
 Имодиум 455
 Имодиум плюс 456
 Имопер 451
 Импаза 497
 Имудон 783
 Имунитал 784
 Имунорикс 787
 Имунофан 786
 Имуран 801
 Имурон-вак 874
 Инванз 658
 Инвираза 743
 Инворил 285
 Ингакорт 392
 Ингалипт 426
 Ингарон 798
 Ингибиторы α_1 -протеиназы 419
 Ингибиторы 5 α -редуктазы 491
 Ингибиторы ангиотензин I превращающего фермента 283
 Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 590
 Ингибиторы КОМТ 123
 Ингибиторы моноаминоксидазы 66
 Ингибиторы протеинкиназ 863
 Ингибиторы ренина 290
 Ингибиторы слияния мембран 749
 Ингибиторы фосфодиэстеразы 223
 Ингитрил 350
 Инданазолин 373
 Индап 211
 Индапамид 211
 Индапафон 211
 Индапен 211
 Индапрес 211
 Индивина 540
 Индинавир 740
 Индипам 211
 Индобене 28
 наружно 32
 Индобуфен 336
 Индовазин 310
 Индоколир 913
 Индометацин 28
 наружно 32
 при токолизе 509
 в офтальмологии 913
 Индомин 28
 Инеджи 319
 Инкрелекс 572
 Инногеп 328
 Инозин 624
 Инозин пранобекс 786
 Инокаин 931
 Инспра 216
 Инстенон 131
 Инсулин 577
 Инсулин для ингаляций 583
 Инсулин лонг СМК 580
 Инсулин семилонг СМК 580
 Инсулин ультралонг СМК 580
 Инсулин-Ферейн ЧР 578
 Инсулин-Ферейн ЧСП 579
 Инсуман базал ГТ 579
 Инсуман Комб 25 ГТ 580
 Инсуман рапид ГТ 578
 Инсуран НПХ 579
 Инсуран Р 578
 Интаксел 860
 Интал 393
 Интегрилин 343
 Интерлейкин-1 β 365
 Интерлейкин-2 788
 Интерлейкин-2 дрожжевой 787
 Интерлейкины 783
 Интерферон альфа 789
 Интерферон альфа-2 + иммуноглобулин 797
 Интерферон альфа-2b 794
 Интерферон альфа-2a 790
 Интерферон бета-1b 798
 Интерферон бета-1a 798
 Интерферон гамма 798
 Интерферон гамма-1b 798
 Интерферон человеческий лейкоцитарный 718, 789
 Интерфероны 717
 в офтальмологии 921
 Интерфероны альфа 789
 Интерфероны бета 798
 Интерфероны гамма 798
 Интести-бактериофаг 466
 Интраглобин 780
 Интралипид 201
 Интрив 69
 Интрон-А 794
 Инфагель 793
 Инфанрикс 770
 Инфезол 199
 Инфликсимаб 621
 Инфлювак 775
 Инфузамин 199
 Инфукол ГЭК 187
 Инхибейс 286
 Иохимбин 497
 Ипертрофан 40 493
 Ипидакрин 136
 Иполипид 317
 Иправент 403
 Ипратропий назально 375
 при бронхиальной астме 403, 405
 Иралгезик 16
 Ирбесартан 289
 Иресса 863
 Иринотекан 861
 Иритен 861
 Ирифрин 930
 Ирнокам 861
 ИРС-19 783
 Ирузид 300
 Ируксол 896
 Ирунин 706
 Искусственные слезы 936

ИСР

Исрадипин 280
Итакс 907
Итоприд 443, 444
Итразол 706
Итраконазол 706
Итрамикол 706
Ифавиренц 748
Ифенек 530
Ифизол 651
Ифирал
назально 377
при бронхиальной астме 393
в офтальмологии 914
Ифицеф 655
Ифиципро 666
Ифосфамид 836

Й

Йенамазол 530
Йодид калия 596
Йодовидон 535
Йододин плюс 425
Йодокар 425
Йодоксид 535
Йодомарин 596
Йодосепт 535
Йодтирокс 595
Йохимбекс-Гармония 497
Йохимбин-Шпигель 497

К

Каберголин 555
Кабивен 202
Каверджект 496
Кавинтон 130
Кадуэт 280
Калетра 745
Калимин 148
в урологии 486
Калипсол 163
Калия оротат 624
Калия хлорид 190
Калия-магния аспарагинат 193
Калмпоуз 52
Калпирен 285
Калпол 14
Калумид 881
Калчек 280
Кальцемин 599
Кальцивид 599
Кальцигарад 278
Кальций D₃ Никомед 599
Кальций D₃ МИК 599
Кальций Сандоз форте 599
Кальций СЕДИКО 599
Кальципотриол 900
Кальцитонин 602, 603
Кальцитрин 603
Кальцитриол 602
наружно 900
Кальциумфолинат 889
Кальция глюконат 191, 599
Кальция добезилат 308

Кальция препараты 598
парентерально 191
антациды 429
Кальция фолинат 889
Кальция хлорид 191
Каметон 426
Камирен 262
в урологии 491
Кампто 861
Камптотекан 861
Камфомен 426
Канамицин 692
в офтальмологии 917
Кандесар 289
Кандесар Н 301
Кандесартан 289
Кандибене 705
вагинально 530
Кандибиотик 420
Кандид 530
Кандид Б 705
Кандид В₆ 530
Кандидерм 897
Канестен 705
вагинально 530
Канефрон 504
Канизон 705
вагинально 530
Канренол 215
Кансидас 712
Капастат 695
Капешитабин 847
Капли бронховерн 410
Капозид 300
Капотен 285
Капоцин 695
Капреомицин 695
Капреостат 695
Каптоприл 285
Карбалдрат 429
Карбамазепин 92
Карбапенемы 657
Карбапин 92
Карбахол 925
Карбетопендициний 918
Карбетоцин 511
Карбидопа и Леводопа-Тева 117
Карбиноксамин 369
Карболонг 461
Карбомер 936
Карбоплатин 841
Карбопрост 513
Карбоцистеин 409
Карведилол 272, 273
Карвелэнд 273
Карветренд 273
Карвидил 273
Карден 279
КардиАСК 24
Кардивас 273
Кардигамма 273
Кардикет 236
Кардикс 236
Кардил 277

Кардилопин 280
Кардиодарон 252
Кардиоксан 890
Кардиомагил 24
Кардионат 240
Кардиопирин 24
Кардиостатин 315
Кардиотонические средства 219
Кардонит 236
Кардура 262, 491
Карзепин 92
Кармустин 839
Карнитен 624
Карсил 480
Касодекс 881
Касолин 497
Каспофунгин 712
Кассада 54
Касторовое масло 451
Катадолон 12
Каталин 933
Катапресан 292
Катаракта, средства для лечения 933
Катенол 270
КАУ 461
Кафергот 40
Кафетамин 40
Каффетин 6
Кашнол 415
КВ-Аг 300 525
КВ-АгCu 150/250 525
Квадроприл 287
Квамател 436
Кватернидин 251
Кверцетин 239
Кветиаприн 84
Квинакс 933
Квинаприл 286
Квинтасоль 193
Квинтор 666
Квинупристин 678
КВМК-Аи 300 525
Келикс 853
Кемокарб 841
Кемоплат 840
Кенакорт 570
Кеналог 570
Кепиванс 891
Кепра 101
Кестин 381
Кеталар 163
Кеталгин 17
Кетамин 163
Кетанов 17
Кетасма 387
Кетек 673
Кетоконазол 708
Кетонал 27, 33
Кетопрофен 27
наружно 32
в оториноларингологии 424
Кеторол 18
Кеторолак 17
Кетотифен 387
в офтальмологии 915

- Кетоцеф 652
 Кефадим 655
 Кефзол 651
 Кинедрил 111
 Кинерет 620
 Кинидин Дурулес 256
 КИП 775
 Кипферон 797
 Кирил 680
 Китрил 111
 Клабакс 671
 Клавулановая кислота 646
 Кладрибин 849
 Кламосар 647
 Кларбакт 671
 Кларготил 380
 Кларексид 671
 Кларидол 380
 Кларикар 671
 Клариназе 370
 Кларисенс 380
 Кларистин 380
 Кларитин 380
 Кларитромицин 671
 Кларитросин 671
 Кларифер 380
 КлароСип 671
 Кларотадин 380
 Клафобрин 654
 Клафоран 654
 Клацид 671
 Клевидипин 302
 Клексан 328
 Клемастин 383
 Кленбутерол 398
 Клензит 905
 Клеримед 671
 Клерон 671
 Клешевого энцефалита вакцина 775
 Кливарин 328
 Климара 542
 Климен 540
 Климицин 664
 Климодиен 540
 Климонорм 540
 Клинафлоксацин 665
 Линдаамицин 664
 вагинально 531
 Линдацин 531
 Линорил 28
 Клиогест 540
 Клион 682
 Клион Д 532
 Клиохинол 898
 Клобетазола пропионат 893
 Клодроновая кислота 607
 Клозапин 84
 Клометиазол 49
 Клоמיד 557
 Кломипрамин 61
 Кломифен 557
 Клоназепам 97
 Клонидин 292
 регионарно 178
 в офтальмологии 923, 926
 Клопамид 211
 комбинированные средства 299
 Клопидогрель 338
 Клопиксол 77
 Клопилет 338
 Клоразепат дикалия 54
 Клостерфрау Мелисана 42
 Клостилбегит 557
 Клотримазол 705
 вагинально 530
 Клофазимин 697
 Клофелин (клонидин) 292
 регионарно 178
 в офтальмологии 923, 926
 Клофит 557
 Клофранил 61
 Ко-апровель 301
 Ко-бенелдопа 117
 Ко-диован 301
 Ко-карелдопа 117
 Ко-тримоксазол 685
 Коаксил 69
 Коапровель 301
 Коверекс 286
 Когенат 352
 Когенэйт ФС 352
 Когнекс 127
 Когнитив 122
 Кодеин 6
 против кашля 412, 414
 Коделак 414
 Кодипронт 414
 Козаар 289
 Козопт 923
 Кокарнит 623
 Коклюшно-дифтерийно-столбнячная
 адсорбированная жидкая
 вакцина 769
 Коксерин 695
 Колазид 470
 Колбиоцин 918
 Колдакт 370
 Колдакт флу плюс 369
 Колдар 370
 Колдран 369
 Колдрекс 369
 Колдрекс Бронхо 406
 Колекальциферол 601
 Колибактерин 464
 Колистиметат натрия 681
 Колистин 681
 Колфосцерила пальмитат 418
 Колхикум-дисперт 614
 Колхицин 614
 Комбивент 405
 Комбивир 733
 Комбинекс 369
 Комбутол 693
 Комтан 124
 Конвулекс 91
 Конвульсофин 91
 Кондилин 908
 Кондророва 612
 Конкор 270
 Консупрен 803
 Контемнол 87
 Контрацептивы 515
 Контрацептин 529
 Контролок 434
 Копаксон 149
 Коппер Т-Сп 380А 525
 Корбис 270
 Корвалдин 44
 Корвалол 44
 Корвамин 237
 Корватон 237
 Корверт 247
 Корвитин 239
 Корвитол 269
 Коргард 267
 Коргликон 221
 Кордарон 252
 Кордафен 278
 Кордафлекс 278
 Кординорм 270
 Кордипин 278
 Корева культура живая сухая
 вакцина 771
 Коринфар 278
 Кориол 273
 Корлопам 305
 Кормагезин 192
 в акушерстве 508
 Корнам 263
 в урологии 491
 Корнерегель 934
 Коронал 270
 Корприл 287
 Кортексин 132
 Корттеф 568
 Кортикотропин 573
 Кортинеф 564
 Космеген 851
 Космофер 357
 Косточковый активированный
 уголь 461
 Котримол 685
 Кофан инстант 15
 Кофетамин 40
 Кофицил плюс 16
 Коффедон 15
 Кремниевый сорбент 461
 Креон 475
 Крестор 316
 Криданомод 799
 Криксиван 740
 Кристаллоидные растворы с
 антигипоксическим
 действием 194
 Кристаллоидные солевые растворы
 189
 Кристепин 301
 Кровь, компоненты и препараты
 крови 180
 Кромогексал
 назально 377
 при бронхиальной астме 393
 в офтальмологии 914

КРО

- Кромоген 393
 Кромогликат
 назально 377
 при бронхиальной астме 393
 в офтальмологии 914
 Кромоглин
 назально 377
 при бронхиальной астме 393
 в офтальмологии 914
 Кромоглициевая кислота
 назально 377
 при бронхиальной астме 393
 в офтальмологии 914
 Кромолин
 назально 377
 при бронхиальной астме 393
 в офтальмологии 914
 Кромоны 392
 Кромосол 377
 Кропоз 393
 Ксалаком 923
 Ксалатан 928
 Ксанакс 54
 Кселода 847
 Ксенаквин 692
 Ксеникал 626
 Ксефокам 29
 Ксидифон 609
 Ксизал 380
 Ксилен 373
 Ксилобене 373
 Ксилокаин
 местная анестезия 174
 при аритмии 250
 Ксилометазолин 373
 Ксимелин 373
 Ксипамид 211
 Кситроцин 671
 Ксолар 395
 Ку-лихорадки М-44 живая сухая
 накожная вакцина 776
 Кубицин 679
 Кузикром 914
 Кузимолол 924
 Купренил 940
 Курам 647
 Курантил 337
 Куриозин 910
 Куросурф 417
 Кутивейт 894
 Кэмпас 875
- Л**
- Лабеталол 272
 Ладастен 941
 Ладисан 63
 Лаеннек 481
 Лазикс 213
 Лазилактон 218
 Лазолван 410
 Лайкоцин 695
 Лайфферон 796
 Лакрисин 936
 Лакрисифи 936
 Лаксакодил 449
 Лаксигал 449
 Лактобактерин 465
 Лактоглобулин 775
 Лактофильтрум 461
 Лактулоза 451
 Ламивудин 738
 Ламизил 711
 Ламиктал 94
 Ламинизил 711
 Ламитер 711
 Ламитор 94
 Ламифаст 711
 Ламолеп 94
 Ламотриджин 94
 Ламотрикс 94
 Лампрен 697
 Ланатозид 223
 Ланвис 846
 Ланзап 434
 Ланзопразол 434
 Ланзоптол 434
 Ланреотид 576
 Лансопразол 434
 Лансофед 434
 Лантус 579
 Ланшид 434
 Лаппаконитин 258
 Ларгактил 81
 Ларемид 455
 Лариам 759
 Ларипронт 424
 Ласлонвита 686
 Ластет 863
 Латанопрост 923, 928
 Латикорт 893
 Лацидипин 281
 Лаципил 281
 ЛГ 559
 Левамизол
 антигельминтное средство 764
 иммуномодулятор 786
 в онкологии 874
 Левартеренол 230
 Левемир 579
 Леветирацетам 101
 Левзея 942
 Левитра 495
 Левобупивакаин 176
 Леводопа + бенсеразид 117
 Леводопа + карбидопа 117
 Леводронпропизин 413
 Левокабастин 375
 в офтальмологии 914
 Левомеколь 896
 Левоментол 414
 Левомепромазин 77
 Левомецетин, 679
 в оториноларингологии 421
 наружно 896
 в офтальмологии 918
 Левоноргестрел 521
 Левопронт 413
 Леворин 702
 Левосимендан 224
 Левосин 896
 Левотироксин 595
 Левофед 230
 Левофлоксацин 668, 917
 Леоцетиризин 380
 Легалон 480
 Легочные сурфактанты 417
 Ледермицин 218
 Лейкеран 835
 Лейкинферон 789
 Лейккладин 849
 Лейковорин 889
 Лейкоген 366
 Лейкомакс 365
 Лейкоцитарная масса 183
 Лейпрорелин 881
 Лейстатин 849
 Лейстатин 849
 Лекоптин 276
 Лекролин 914
 Лексива 744
 Лексотан 54
 Лемод 570
 Леналидомид 875
 Лендацин 655
 Лендормин 46
 Ленограстим 364
 Лепирудин 329
 Лепонекс 84
 Лепра, средства для лечения 697
 Лепротек 480
 Лептоспирозная концентрированная
 инактивированная жидкая
 вакцина 776
 Леривон 63
 Лескол 316
 Летизен 381
 Летрозол 887
 Летротера 887
 Лефлобакт 668
 Лефлуномид 619
 Лефокцин 668
 Лецедил 436
 Ли-бутол 693
 Либексин 413
 Либексин Муко 409
 Лив 52 481
 Ливиал 548
 Лигнин гидролизный 461
 Лигнокаин
 местная анестезия 174
 при аритмии 250
 Лидевин 139
 Лидокаин
 местная анестезия 174
 при аритмии 250
 Лидокаин + прилокаин 175
 Лизиноприл 288
 комбинированные средства 299
 Лизинотон 288
 Лизолин 651
 Лизоретик 300

- Лизорил 288
 Ликвамин 199
 Ликлав 647
 Ликопид 787
 Лимонник китайский 942
 Линамид 693
 Линдакса 626
 Линдинет 517
 Линдрон 605
 Линезолид 677
 Линекс 465
 Линестренол 547
 в онкологии 886
 Линкозамиды 663
 Линкомицин 664
 наружно 896
 Линкоцел 896
 Лиорезал 143
 Лиотиронин 595
 Лиотон 1000 332
 Липанор 317
 Липантил 317
 Липикор 315
 Липовеноз 201
 Липоевая кислота 624
 Липопептиды 679
 Липостат 315
 Липофундин 201
 Липразид 300
 Липрил 288
 Липримар 315
 Липрокс 315
 Липрохин 666
 Лирика 104
 Листенон 167
 Листрил 288
 Литагра 495
 Лития карбонат 87
 Лития оксидбутират 87
 Литосан СР 87
 Лифаксон 655
 Лифоран 654
 Ловастатин 315
 Ловастерол 315
 Ловахол 315
 Логест 517
 Логимакс 299
 Лодоз 299
 Лодоксамид 914
 Лозап 289
 Лозап плюс 301
 Лозартан 289
 Локакортен 894
 Локацид 905
 Локоид 893
 Локрен 270
 Локсапак 78
 Локсапин 78
 Локсон-400 667
 Локсоф 668
 Локферон 921
 Ломак 433
 Ломекомб 687
 Ломефлокс 692
 Ломефлоксацин 692
 в офтальмологии 917
 Ломилан 380
 Ломир 280
 Ломустин 839
 Ломфлокс 692
 Лонгастерил-40 185
 Лонгастерил-70 184
 Лонгациф 655
 Лопедиум 455
 Лоперамид 455
 Лоперамид + симетикон 456
 Лопинавир 745
 Лопирел 338
 Лорабид 653
 Лоразепам 53
 Лоракарбеф 653
 Лоратадин 380
 Лоратин 381
 Лорафен 53
 Лорейн 369
 Лоридин 381
 Лоринден 894
 Лоринден А 894
 Лориста 290
 Лориста Н 301
 Лориста НД 301
 Лорноксикам 29
 Лосартан 289
 Лосек 433
 Лотемакс 912
 Лотензин 286
 Лотепреднола этабонат 912
 Лотронекс 446
 Лофексидин 140
 Лофокс 692
 в офтальмологии 917
 Лоцерил 714
 Лумиган 928
 Луцетам 128
 Люверис 559
 Людиомил 63
 Люкрин депо 881
 Лютеинизирующий гормон 559
 Лютрелеф 561
 Лютропин альфа 559
- М**
- М-Эслон 4
 Маалокс 429
 Маброн 11
 Мабтера 877
 Маверекс 859
 Магнагель 429
 Магнезии сульфат 508
 Магнерот 625
 Магния оротат 625
 Магния соли 451
 Магния сульфат 192
 в акушерстве 508
 Мадопар 117
 Мажептил 79
 Мазепин 92
 Мазипредон 569
 Мазь Вилкинсона 907
 Майкор ретард 236
 Майрин 686, 687
 Майрин П 687
 МАК-ПАС 696
 Маклево 668
 Макмирор 502
 Макмирор комплекс 533
 Макокс 691
 Макрогол 452
 Макродекс 184
 Макролиды 669
 Макрозид 693
 Макропен 673
 Максаквин 692
 Максалт 38
 Максиган 15
 Максидекс 912
 Максипим 657
 Макситрол 919
 Максицеф 657
 Маларон 757, 762
 Малатион 907
 Малоприм 757, 761
 Мальтофер 356, 357
 Мандол 653
 Манигид 585
 Манинил 585, 586
 Маннит 217
 Маннитол 217
 Мапротилин 63
 Марвелон 517
 Маринол 112, 113
 Маркаин 175
 Масло облепиховое 473
 Маточковое молочко 942
 Мафусол 194
 Мебгидролин 383
 Мебеверин 444
 Мебендазол 763
 Мебикар 57
 Мебикс 57
 Мевакор 315
 Мегакар 646
 Мегалекс 886
 Мегейс 886
 Мегестрол 886
 Мегион 655
 Меглимид 587
 Меглюмин антимионат 755
 Мегосин 723
 Медазепам 54
 Медазол 531
 Медаксон 655
 Медифокс 907
 Медовент 410
 Медовир 719
 Медоклав 647
 Медомицин 675
 Медопред 569
 Медостатин 315
 Медофлюкон 707
 Медоцеф 656
 Медоциприн 666

МЕД

- Медроксипрогестерон 546
 в онкологии 886
 контрацепция 523
 Медрол 570
 Мезапам 54
 Мезатон 231
 в офтальмологии 930
 Мезим-форте 475
 Мекасермин 572
 Меквитазин 384
 Меклозин 110
 Мексидол 625
 Мексикор 242
 Мексилетин 251
 Мекситил 251
 Меларспрол 752
 Мелипрамин 61
 Меллерил 79
 Мелокс 31
 Мелоксам 31
 Мелоксикам 31
 Мелоксипол 31
 Мелфалан 834
 Мельдоний 240
 Мемантин 119
 Менадион 345
 Менгивак 776
 Менингококковая группы А
 полисахаридная сухая
 вакцина 776
 Меногон 560
 Менотропины 560
 Ментол 414
 Менцевакс 776
 Мепартрицин 493
 Мепробамат 56
 Мепротан 56
 Меридиа 626
 Мерказолил 596
 Меркаптопурин 845
 Мерлит 53
 Меронем 658
 Меропенабол 658
 Меропенем 658
 Мерсилон 517
 Месакол 468
 Месалазин 468
 Месаламин 468
 Месна 889
 Местные анестетики 171
 Месулид 31
 Метаглип 592
 Метадон 140
 Метаксаз 309
 Метализа 323
 Метамакс 240
 Метамизол 17
 Метандиенон 563
 Метацин 152
 Метенамин 503
 Метеоспазмил 444
 Метизол 596
 Метил-CCNU 831, 833, 834
 Метилглюкамина акридонат 800
 Метилдопа 294
 Метилморфин 6
 Метилпреднизолон 570
 Метилпреднизолона ацепонат 893
 Метилурацил 367
 наружно 910
 Метилцеллюлоза 448
 Метилэргобревин 511
 Метилэргометрин 511
 Метиндол 28
 наружно 32
 Метионин 625
 Метипранолол 923
 Метипред 570
 Метогекситал 158
 Методжект 843
 Метокард 269
 Метоклопрамид 106, 443
 Метоксален 902
 Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин
 бета 362
 Метоксифлуран 153
 Метопролол 269
 Метотрексат 843
 Метощиний 152
 Метровагин 531
 Метровит 531
 Метрогил 682
 вагинально 531
 наружно 896
 Метродин ВЧ 558
 Метронидазол 682
 вагинально 531
 наружно 896
 Метфогамма 588
 Метформин 588
 комбинированные средства 592
 Мефлохин 757, 759
 Мефоксин 653
 Мехлорэтамин 829, 830, 831, 834
 Миакальцик 603
 Миансерин 63
 Мивакрон 168
 Мивакурий 168
 МиграМакс 36
 Мигренол 15
 Мидазолам 46
 в анестезиологии 159
 Мидантан
 при паркинсонизме 118
 при гриппе 716
 Мидекамицин 673
 Мидодрин 232
 Мидокалм 145
 Мидриатики 929
 Мидриацил 929
 Мидрум 929
 Миелосан 837
 Мизолин 100
 Мизопростол 439
 Микардис 290
 Микардис плюс 301
 Микобутин 691
 Микогал 530
 Микозолон 705
 Микозон 705
 Микозорал 708
 Микомакс 707
 Миконазол 705
 вагинально 530, 532
 Микосист 707
 Микоспор 705
 Микотрокс 706
 Микофенолат мофетил 801
 Микофеноловая кислота 802
 Микофлюкан 707
 Микрогинон 517
 Микролют 517
 Микронор 517
 Микросорб 461
 Микрофоллин форте 543
 в онкологии 885
 Микстард 30 НМ Пенфилл 580
 Милдронат 240
 Милеран 837
 Милнаципран 65
 Милинон 224
 Мимпара 609
 Минеральный кремниевый
 сорбент 461
 Минизистон 517
 Минирин 573
 Минитран 237
 Миокризин 620
 Миоластан 145
 Миоприл 285
 Миорелаксанты — компоненты
 общей анестезии 166
 Миоцет 853
 Мирамистин 421, 422, 425
 Мирапекс 120
 Мирена 525
 Миртазапин 63
 Мирцера 362
 Митоксантрон 855
 Митомидин 856
 Митомидин-С 857
 Митотакс 860
 Митотан 888
 Мифегин 514
 Мифепристон 514
 контрацепция 521
 Мифортик 802
 Мифунгар 705
 Мовалис 31
 Мовигип 655
 Мовопериз 656
 Модегель 188
 Модекат 81
 Модитен 81
 Модукрен 299
 Модуретик 218
 Моклобемид 67
 Моксастин 111
 Моксиклав 647
 Моксифлоксаин 668, 669
 Моксонидин 295
 Молграмостим 365

- Молсидомин 237
 Момат 893
 Мометазон
 назально 377
 наружно 893
 Монарк-М 352
 Монафрам 340
 Монизид 236
 Монизол 236
 Моно Мак 236
 Моноинсулин ЧР 578
 Монокапс 236
 Моноприл 287
 Моносан 236
 Моносуинсулин МК 579
 Моночинкве 236
 Монтевизин 916
 Монтелукаст 394
 Монурал 501
 Морадол 8
 Морицизин 259
 Морфин 4, 177
 Мотилиум 108
 Моэкс 287
 Моэксиприл 287
 МСТ Континус 4
 Мукалтин 407
 Мукодекс 415
 Мукодин 409
 Мукокар 409
 Мукопронт 409
 Мукосат 612
 Мукосол 409
 Мукофальк 448
 Мультилоуд Cu375 525
 Мупироцин 422
 Мускурон 170
 Мустарген 834
 Мутамицин 856
 Мюстофоран 840
- Н**
- Набилон 114
 Набуметон 28
 Навельбин 859
 Навобан 112
 Надолол 267
 Назакорт 377
 Назальный аэрозоль доктора
 Тайсса 373
 Називин 374
 Назобек 376
 Назол 374
 Назол бэби 374
 Назол кидс 374
 Назонекс 377
 Найз 31, 33
 Наклоф 913
 Наклофен 25
 наружно 32
 Наком 117
 Наксоджин 753
 Налбуфин 9
 Налидиксовая кислота 500
- Налмефен 10
 Налоксон 10
 Налорекс 141
 Налорфин 7
 Налтрексон 141
 Нандролон 564
 Нанипрус 302
 Напроксен 26
 Нарамиг 38
 Наратриптан 38
 Наркан 10
 Наркотан 155
 Наркотические анальгетики 3
 Наропин 176
 Насобек 376
 Натализумаб 149
 Натальсид 474
 Натамицин 702
 вагинально 530
 Натеглинид 588
 Натекаль D₃ 599
 Натрексор 225
 Натрия альгинат 474
 Натрия бикарбонат 194
 Натрия нитропруссид 302
 Натрия нуклеинат 366
 Натрия оксидутират 166
 Натрия пара-аминосалицилат 696
 Натрия сульфат 451
 Натрия тетрадецилсульфат 311
 Натрия тиосульфат 939
 Натрия фосфат 451
 Натрия хлорид 189
 Натулан 870
 Нафазолин
 назально 374
 в офтальмологии 915
 Нафарелин 553
 Нафталанской нефти линимент 901
 Нафтидрофурил 307
 Нафтизин 374
 Нафтифин 712
 Нашеф 651
 Небалган 15
 Небиволол 271
 Небидо 549
 Небикард 271
 Небилет 271
 Небцин 663
 Невиграмон 500
 Невирапин 748
 Негафлоск 667
 Неграм 500
 Негрустин 70
 Недеполяризующие
 миорелаксанты 168
 Недокромил 393
 Незиритид 225
 Нейпоген 364
 Нейроблок 146
 Нейронтин 103
 Нексавар 867
 Нексиум 434
 Нелфинавир 741
- Неместран 550
 Немозол 764
 Немотан 137
 Немоцид 765
 Ненаркотические анальгетики 13
 Нео-кодион 412
 Нео-пенотран 532
 Нео-теофедрин 404
 Неовир 799
 Неодерм 898
 Неоинтестопан 456
 Неомигран 39
 Неомицин 663
 в оториноларингологии 420, 422
 вагинально 533
 наружно 896
 в офтальмологии 919
 Неонутрин 199
 Неостигмин 147
 в урологии 486
 Неотигазон 901
 Неотон 240
 Неотуссин 415
 Нервофлюкс 42
 Несакан 173
 Нестероидные
 противовоспалительные
 средства 19
 Нетилмицин 662
 Нетромицин 662
 Неуластим 364
 Неулептил 78
 Неурол 54
 Нефопам 19
 Нефракционированный гепарин 324
 Нефть нафталанская 901
 Ниацин 318
 Нибентан 248
 Нивахин 756
 Нигепан 473
 Низавол 708
 Низатидин 436
 Низкомолекулярные декстраны 185
 Низорал 708
 Никавир 737
 Никардипин 279
 Никардия 278
 Никлозамид 764
 Никорандил 282
 Никотиновая кислота 318
 Никошпан 35
 Никс 907
 Нилогрин 131
 Нилотиниб 866
 Нимбекс 169
 Нимегесик 31
 Нимесил 31
 Нимесол 31
 Нимесулид 31
 Нимесулид + дицикломин 31
 Нимики 31
 Нимодипин 137
 Ниморазол 753
 Нимотоп 137

НИМ

Нимулид 31
 Ниолол 924
 Ниприд 302
 Нирмин 235
 Нисолдипин 281
 Нисоперкутен 237
 Нистатин 702
 вагинально 530, 533
 Нитрадиск 237
 Нитразепам 46
 Нитрат серебра 918
 Нитрендипин 281
 Нитрест 47
 Нитро 235, 237
 Нитро Мак 235
 Нитро Мак Ретард 236
 Нитро Поль инфуз 235
 Нитро-дур 237
 Нитро-тайм 237
 Нитроглицерин 235, 236, 237
 Нитрогранулонг 236
 Нитроджект 235
 Нитрокардин 236
 Нитрокор 236
 Нитроксолин 503
 Нитролингвал-Аэрозоль 235
 Нитроминт 235
 Нитронг форте 237
 Нитросан 46
 Нитросорбид 236
 Нитроспрей-ICN 235
 Нитрофунгин 714
 Нитрофурац 421, 422, 425
 Нитрофурантоин 501
 Ниттифор 907
 Нифадил 278
 Нифегексал 278
 Нифедекс 278
 Нифедипин 278
 комбинированные средства 299
 при токолизе 509
 Нифекард 278
 Нифелат 278
 Нификард 278
 Нифлугель 33
 Нифлумовая кислота 28
 наружно 33
 Нифлурил 28
 Нифтолид 881
 Нифурател 502
 вагинально 533
 Нифуроксазид 457
 Нифуртимокс 752
 Ницерголин 131
 Но-спазма 16
 Но-шпа 35
 в акушерстве 508
 Но-шпалгин 7
 Нобритем 54
 Нова Т-Си 200Ag 525
 Нова-Т 380 525
 Новалгин 15
 Новантрон 855
 Новаринг 524

Новинет 517
 Новитропан 488
 Ново-Пассит 42
 Новокаин 173
 Новокаионамид 254
 Новолид 31
 НовоМикс 30 580
 Новонорм 588
 НовоРapid 579
 НовоСэвен 354
 Новоформин 588
 Нозакар 374
 Нозепам 53
 Ноксафил 710
 Нолвадекс 882
 Нолицин 667
 Нон-Овлон 517
 Ноноксинол 529
 Ноотобрил 128
 Ноотропил 128
 Ноотропные средства 128
 Нооцетам 128
 Нопан 9
 Норадrenalин 230
 Норбактин 667
 Норваск 280
 Норвир 742
 Норгалакс 453
 Норгестон 517
 Нордитропин 572
 Норилет 667
 Норколут 547
 в онкологии 886
 Норкурон 170
 Нормазе 451
 Нормазидол 68
 Нормакс 667
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 917
 Норматенс 301
 Нормоглаукон 923
 Нормодин 272
 Нормодипин 280
 Нормок 54
 Норплант 521
 Норпролак 556
 Нортриптилин 62
 Норфлоксацин 667, 668
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 917
 Норэпинефрин 230
 Норэтистерон 547
 в онкологии 886
 Нофунг 707
 Нош-бра 35
 Нубаин 9
 Нуклеавир 721, 723
 Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы 735
 Нуклеоспермат 366
 Нуروفен 26
 Нуروفен плюс 7
 Нуروفен стопколд 369
 Нутрифлекс 202
 Ньюмега 367

О

Обзидан 267
 Овестин 542
 Овидон 517
 Овитрелл 561
 Овомин 350
 Овомукоид 350
 Овосорб 349
 Одестон 483
 Ожирение, средства для лечения 626
 Озелтамивир 717
 Окацин 917
 ОКИ 27
 в оториноларингологии 424
 Оковидит 934
 Окрелизумаб 620
 Оксадол 19
 Оксазепам 53
 Оксалиплатин 842
 Оксамп 646
 Оксатера 842
 Оксациллин 644
 Оксибат 166
 Оксипропрокаин 931
 Оксипутинин 488
 Оксидевит 602
 Оксикобаламин 358
 Оксиконазол 705
 Оксикорт 898
 Оксилитин 56
 Оксиметазолин 374
 Оксиметилэтилпиридин 625
 Оксипрогестерона капронат 546
 Оксис Турбухалер 398
 Окситен 29
 Окситоцин 510
 Окскарбазепин 100
 Оксодолин 211
 Оксолиновая кислота 500
 Оксолиновая мазь 718
 Оксорален ультра 902
 Окспренолол 268
 Октагам 780
 Октанайн 353
 Октанат 352
 Октидипин 281
 Октилия 916
 Октодиол 542
 Октреотид 575
 Окумед 924
 Окумол 924
 Окупрес-Е 924
 Оланзапин 84, 85
 Олдон 16
 Олеанз 84
 Оликард 40 ретард 236
 Олинт 373
 Олифен 625
 Олопатадин 915
 Олсалазин 469
 Омакор 318
 Омализумаб 395
 Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 317

- Омегавен 202
 Омегаст 433
 Омез 433
 Омезол 433
 Омепразол 433
 Омепрол 433
 Ометаб-20 433
 Омезфез 433
 Омизак 433
 Омитокс 433
 Омнадрен 250 549
 Омник 490
 Омнопон 5
 Омоконазол 530
 Омсулозин 490
 Ондансетрон 112
 Онкаспар 873
 Онковертин-40 185
 Онковертин-70 184
 Онкотрон 855
 Опакорден 253
 Опатанол 915
 Операз 656
 Опкон А 915
 Опревекин 367
 Оптимол 924
 Оральные контрацептивы 515
 Орап 79
 Орасепт 426
 Орвирем 715
 Оргалутран 562
 Оргаметрил 547
 в онкологии 886
 Оргаспорин 803
 Орелокс 654
 Оренция 620
 Орзид 655
 Оризолин 651
 Оринол 370
 Ориприм 685
 Оритаксим 654
 Орлистат 626
 Орлобин 662
 Орнидазол 683
 вагинально 532
 Орнидазол-веро 683
 Орниона 683
 вагинально 532
 Орнисид 683
 вагинально 532
 Орнитин 478
 Орништил 478
 Ороназол 708
 Ортофен 25
 наружно 32
 Ортофер 25
 наружно 32
 Орувель 27
 наружно 33
 Орунгал 706
 Орунгамин 706
 Орунит 706
 Орфирил 91
 Осарбон 535
 Осарсол 535
 Осарцид 535
 Осельтамивир 717
 Осмо-адалат 278
 Осмофундин 217
 Оспамокс 645
 Оспексин 650
 Оспен 643
 Оссеин-гидроапатитный
 комплекс 611
 Осталон 605
 Остеогенон 611
 Остеомаг Витрум 599
 Остеомакс 605
 Остеотаб 605
 Отизол 420
 Отинум 420
 Отофа 420
 Отравления, средства для лечения 937
 Отривин 373
 Отхаркивающие и противокашлевые
 средства 406
 Офло 667
 Офлоксацин 667
 в офтальмологии 917
 Офлоксин 667
 Офраммакс 655
 Офтагель 936
 Офтаквикс 917
 Офтальмо-септонекс 918
 Офтальмоферон 922
 Офтан дексаметазон 912
 Офтан дипивефрин 926
 Офтан иду 920
 Офтан катахром 933
 Офтан пилокарпин 925
 Офтан тимолол 924
 Офтенсин 924
 Оцид 433
- П**
- Пабал 511
 Павулон 170
 Паглюферал 99
 Падуден 26
 Пазер 696
 Паинем 658
 Паклитакс 860
 Паклитаксел 860
 Паксен 860
 Паксил 65
 Паливизумаб 730
 Палин 500
 Палитрекс 650
 Палифермин 891
 Палмагель 429
 Палудрин 761
 Памба 346
 Памид 211
 Памидронат медак 607
 Памидроновая кислота 607
 Панавир 723
 Панадол 14
 Панадол экстра 16
 Панзим форте 475
 Панзинорм форте-Н 475
 Панимун Биорал 803
 Панклав 647
 Панкреатин 475, 476
 Панкрелипаза 476
 Панкреофлат 476
 Панкуроний 170
 Паноксен 16
 Пантедерм 910
 Пантенол 910
 Пантов экстракт 942
 Пантокрин 942
 Пантопрозол 434
 Панцитрат 476
 Папаверетум 5
 Папаверин 35
 Папазол 298
 Пара плюс 907
 Пара-аминосалициловая кислота 696
 Паразидоз 907
 Паракодамол 7
 Паракт 841
 Парамакс 36
 Параплатин 841
 Параскофен 16
 Паратиреоидный гормон 604
 Парафин жидкий 453
 Парацет 14
 Парацетамол 14
 Паращитовидной железы
 препараты 603
 Парекоксиб 19
 Парембал 473
 Париет 434
 Парикальцитол 602
 Паркон 125
 Паркопан 124
 Парлазин 381
 Парлодел 119, 554
 Пароксетин 65
 Паротитная культуральная живая
 сухая вакцина 771
 Паротитно-коревая культуральная
 живая сухая вакцина 771
 Партусистен 507
 ПАС-Фатол Н 696
 ПАСК 696
 Патентекс овал Н 529
 Паузогест 540
 Пауэркорт 893
 Пацимол 14
 Пегасис 793
 Пегвизомант 576
 Пегзерепозитин альфа 362
 ПегИнтрон 797
 Пегфилграстим 364
 Педилин шампунь 907
 Педилин эмульсия 907
 Пектрол 236
 Пектусин 426
 Пеметрексед 844
 Пензистал 476
 Пензитал 476

ПЕН

- Пенимекс 495
 Пеницилламин 940
 Пенициллин G 642
 Пенициллины 640
 Пенкрофтон 514
 Пентаглобин 781
 Пентазоцин 7
 Пентакаринат 754
 Пенталгин 7
 Пентамидин 754
 Пентамин 306
 Пентаса 468
 Пентастарч 187
 Пентаэритрита тетранитрат 237
 Пентилин 337
 Пентоксил 367
 Пентоксифиллин 336, 337
 Пентомер 337
 Пентотал 158
 Пенцикловир 721
 Пептикум 433
 Пептипак 442
 Пепфиз 454
 Перговерис 559
 Перголид 120
 Пергонал 560
 Периндоприл 286
 Перинорм 106
 Перитол 386
 Перициазин 78
 Перлинганит 235
 Пермакс 120
 Перметрин 907
 Пермиксон 492
 Персантин 337
 Персен 43
 Перфалган 14
 Перфан 224
 Перфеназин 78
 Петеха 694
 Пефлоксацин 667
 Пиаскледин 300 614
 Пидотимод 787
 Пизина 693
 Пизотифен 40
 Пиклодорм 48
 Пиклоксидин 918
 Пикосульфат натрия 449
 Пилобакт 442
 Пилогель 925
 Пилокарпин 923, 925
 Пилотимол 924
 Пимафукорт 897
 Пимафуцин 702
 вагинально 530
 Пимекролимус 894
 Пимидель 500
 Пимобендан 220
 Пимозид 79
 Пинаверий 445
 Пинацидил 282
 Пиндак 282
 Пиндолол 268
 комбинированные средства 299
- Пиносол 423
 Пиоглар 590
 Пиоглит 589
 Пиоглитазон 589
 Пипекуроний 170
 Пипем 500
 Пипемидовая кислота 500
 Пиперазин 765
 Пиперациллин + тазобактам 648
 Пиперонила бутоксид 907
 Пипольфен 384
 Пипортил 79
 Пипотиазин 79
 Пипофезин 62
 Пирабутол 29
 Пиразидол 68
 Пиразинамид 693
 Пирантел 765
 Пирафат 693
 Пирацетам 128
 Пирензепин 438
 Пиреноксин 933
 Пирибедил 120
 Пиридостигмин 148
 в урологии 486
 Приметамин 760
 Приметамин + дапсон 757, 761
 Приметамин + сульфадоксин 757, 761
 Пиритинол 135, 136
 Пиритион цинк 901
 Пиритрамид 6
 Пирлиндол 68
 Пирокам 29
 Пирокс 29
 наружно 33
 Пироксикам 29
 наружно 33
 Пироксифер 29
 ПК-Мерц
 при паркинсонизме 118
 при гриппе 716
 Плавикс 338
 Плазбумин 183
 Плазма-Лит 193
 Плазма-Лит с 5% глюкозой 193
 Плазма-плекс 183
 Плазмотеин 183
 Плаквенил
 в ревматологии 619
 при малярии 756
 Плаксат 842
 Плантекс 445
 Пластырь контрацептивный 520
 Платидиам 840
 Платинол 841
 Платины препараты 840
 Платифиллин 34
 Плевилекс 668
 Плендил 281
 Пленки глазные с флореналем 921
 Пленки глазные с канамицином 917
 Пленки глазные с
 фибринолизом 932
- Пливалгин 7
 Плизил 65
 Пневмо-23 779
 Повидон-йод
 в оториноларингологии 425
 вагинально 535
 Подагра, средства для лечения 614
 Поджелудочной железы ферменты 475
 Подофиллотоксин 908
 Позаконазол 710
 Полиамин 199
 Поливидон-йод
 в оториноларингологии 425
 вагинально 535
 Полиглюкин 184
 Полиглюсоль 184
 Полидан 366
 Полидекса 420
 Полидекса с фенилэфрином 422
 Полидоканол 312
 Полиеновые антибиотики 698
 Полижинакс 533
 Поликарбофил 448
 Поликрезулен 536
 Полимиксин 533
 Полимиксин В
 в оториноларингологии 420, 422
 в офтальмологии 919
 Полио Сэбин Веро 770
 Полиоксидоний 787
 Полиоксифумарин 195
 Полиомиелитная вакцина 770
 Полисорб МП 461
 Полифепан 461
 Полиэстрадиол 884
 Полокард 24
 Полудан 921
 Польшкортолон 570
 наружно 894
 Польшпрессин 262
 в урологии 491
 Помегара 607
 Порактант альфа 418
 Портал 66
 Порталак 451
 Постеризан 473
 Постинор 521
 Потенцагра 495
 Потенциале 495
 Пофол 164
 Правастатин 315
 Прадакса 329
 Празиквантел 766
 Празозин 262
 в урологии 491
 Прайтор 290
 Праксилен 307
 Прамипексол 120
 Прамлинтид 591
 Прегабалин 104
 Прегнил 560
 Прегнин 548
 Преднизол 569

- Преднизолон 569
наружно 894, 898
в офтальмологии 912
Преднизолон для инъекций 569
Предстатин 493
Предуктал 239
Предуктал MR 239
Презартан 290
Презиста 747
Премарин 543
в онкологии 885
Премелла 540
Пренацид 912
Преноксидиазин 413
Преотакт 604
Препарейшн Эйч 473
Преписил 512
Пресайнекс 573
Престариум 286
Прещедекс 163
Прижигающие средства 908
Примадофилус 465
Примадофилус для детей 465
Примакор 224
Прималан 384
Примахин 757, 758
Примидон 100
Примолют-нор 547
в онкологии 886
Принорм 270
Приорикс 771
Пробифор 465
Провера 546
в онкологии 886
Прогестерон 545
Прогинова 542
в онкологии 885
Програф 806
Прогуанил 757, 761
Продеп 66
Прозак 66
Прозерин 147
в урологии 486
Прокаин 173
Прокаин пенициллин G 3 мега 644
Прокаинамид 254
Прокарбазин 870
Прокоагулянты 345
Проксиметакаин 931
Проксодолол 273
в офтальмологии 923, 924
Проксокарпин 923
Проксофелин 923
Прокто-гливенол 473
Проктозан 473
Проктоседил 473
Проластин 419
Пролейкин 788
Пролид 31
Промазин 79
Промедол 5
Прометазин 384
при ОРВИ 369
Проницид 694
Проноран 120
Пропазин 79
Пропанорм 255
Пропастад 255
Пропафенон 255
Пропиверин 488
Пропилтиоурацил 597
Пропицил 597
Проподез 426
Пропосол 426
Пропофол 164
Пропранолол 267
Просидол 5
Проскар 492
Проспидий 871
Проспидин 871
Проставерн уртика ликвид 492
Простагландин F₂ альфа 513
Простагландин E₁ 307
при импотенции 496
Простагландин E₂ 512
Простамол уно 492
Простаплант 492
Простатилен 493
Простенонгель 512
Простерид 492
Простин F₂ альфа 513
Простин E₂ 512
Просульпин 82
Протамин-инсулин СМК 580
Протамин-инсулин ЧС 579
Протамин сульфат 347
Протафан НМ 579
Протафан НМ Пенфилл 579
Протеин 183
Протиазин экспекторант 415
Противоботулинические
сыворотки 772
Противовирусные средства 715
Противогангренозная
поливалентная очищенная
концентрированная лошадиная
жидкая сыворотка 774
Противогрибковые средства 698
Противодифтерийная лошадиная
очищенная концентрированная
жидкая сыворотка 775
Противорвотные средства 105
Противостолбнячная лошадиная
очищенная концентрированная
жидкая сыворотка 777
Противосудорожные средства 88
Противотуберкулезные средства 686
Противоязвенные средства 432
Протиокомб 687
Протионамид 694
Протомад 694
Протопик 806
Протромбиновый комплекс 354
Проурокиназа 324
в офтальмологии 932
Профинал 26
Профлузак 66
Проходол 14
Проходол форте 7
Проципро 666
Псевдоэфедрин
при ОРВИ 369
против кашля 414
Псориаз, средства для лечения 899
Псоридерм 893
Псоркутан 900
Пульмикорт 392
Пульмозим 410
Пурегон 559
Пури-Нетол 845
Пуринол 615
Пуролаза 324
Пурсеннид 450
Пустырника настойка 43
Пэгаспарагиназа 873
Пэгаспаргаза 873
Пэгинтерферон альфа-2b 797
Пэгинтерферон альфа-2a 793
- ## Р
- Р-иммун 803
Р-цин 691
Р-цинекс 687
Р-цинекс 3 687
Рабепразол 434
Рабивак-Внуково-32 772
Равел СР 211
Радевит 910
Радедорм 46
Разагилин 123
Разилес 290
Ралоксифен 610
Ралтитрексид 845
Рамевал 43
Рамиприл 287
Ранадол 16
Ранигаст 437
Ранисан 437
Ранитидин 437
Ранитин 437
Раноксил 645
Ранопрост 490
Ранселекс 31
Рантак 437
Рапамун 805
Рапиклав 647
Рапилизин 323
Рапифен 161
Раптен 25
Раптива 903
Расбуриказ 616
Растоцин 853
Реальдирон 795
Реамберин 195
Реатаз 746
Реаферон 792
Ребетол 729
Ребетрон 727
Ребиф 798
Ребоксетин 69
Ревалгин 15
Ревекс 10

РЕВ

- Ревипарин 328
 Ревиталь кальций D₃ 599
 Ревлимид 875
 Ревмадор 33
 Ревмон гель 33
 Реводина 25
 Региницид 694
 Регитин 261
 Реглан 106
 Регулак 450
 Регулак Пикосульфат 449
 Регулип 317
 Регулон 517
 Резерпин 296
 Резорба 606
 Реквип 121
 Реклид 587
 Рекомбинат 352
 Рекормон 361
 Рекофол 164
 Рексетин 65
 Ректальные средства 472
 Реладорм 46
 Релаксон 48
 Реланиум 52
 в анестезиологии 158
 Релафен 28
 Реленза 717
 Релиф 473
 Релпакс 38
 Релцер 429
 Ремерон 63
 Реместип 477
 Ремикейд 621
 Реминил 127
 Ремифентанил 162, 163
 Рениприл ГТ 300
 Ренитек 285
 Ренни 430, 599
 Реоглюман 185
 Реомакродекс 185
 Реопирин 29
 Реополиглюкин 185
 РеоПро 341
 Репаглинид 588
 Ретаболил 564
 Ретаваза 323
 Ретарпен 643
 Ретасол 905
 Ретеплаза 323
 Ретин-А 905
 Ретиналамин 934
 Ретиновая мазь 905
 Ретровир 735
 Рефлин 651
 Рефлюдан 329
 Рефортан 187
 Риамет 762
 Рибавирин 729
 Рибамидил 729
 Рибалег 729
 Рибоксин 624
 Рибомунил 783
 Ривастигмин 127
 Ривотрил 97
 Ривтагил 383
 Ригевидон 517
 Ризатриптан 38
 Ризедронат натрия 608
 Ризедроновая кислота 608
 Рилептид 85
 Рилкаптон 285
 Рилменидин 296
 Рилонацепт 620
 Римантадин 715
 Римексолон 912
 Римонабант 584
 Римпин 691
 Римпин ИПЗ 687
 Ринасек 370
 Ринатек 375
 Рингера-Локка раствор 193
 Ринза 370
 Ринзасип 370
 Ринил 422
 Ринокорт 376
 Ринопронт 370
 Риностоп 373
 Ринофлуимуцил 423
 Ринсулин НПХ 579
 Ринсулин Р 579
 Риодипин 281
 Риодоксоловая мазь 723
 Рисдонал 85
 Риспаксол 85
 Риспен 85
 Рисперидон 85
 Рисполепт 85
 Рисполюкс 85
 Риссет 85
 Риталмекс 251
 Ритмиодарон 253
 Ритмонорм 255
 Ритонавир 742
 Ритуксимаб 877
 Рифабутин 691
 Рифакомб 687
 Рифакомб плюс 687
 Рифаксимин 458
 Рифамицины 689
 в оториноларингологии 420
 Рифампицин 691
 Рифатер 687
 Рифацин 691
 Рифинаг 687
 Роаккутан 905
 Робитуссин 411
 Робитуссин микстура от кашля 406
 Ровакор 315
 Ровамицин 672
 Рогипнол 46
 Роглит 590
 Родиола розовая 943
 Розиглитазон 590
 комбинированные средства 592
 Розувастатин 316
 Рокальтрол 602
 Рокси-ГМ 671
 Роксигексал 671
 Рокситромицин 671
 Рокуроний 170
 Ролитен 488
 Ромазулан 426
 Ромесек 433
 Рондферрин 184
 Ронколейкин 787
 Ропивакаин 176
 Ропинирол 121
 Росин 655
 Рофекоксиб 31
 Роферон-А 790
 Рофил 31
 Роцефин 655
 Рубида 854
 Рубомицин 852
 Рувакс 771
 Рудивакс 771
 Рудотель 54
 Рузам 783
 Рулид 671
 Рулицин 671
 Рулокс 671
 Румакар 25
 наружно 32
 Румалон 614
 Румикоз 706
 Рутацид 429
 Рутозид 309
 Рэнкс 437

С

- Саб симплекс 453
 Сабрил 103
 Сайзен 572
 Сайтотек 439
 Саквинавир 743
 Сакур 281
 Саламол 397
 Салин 423
 Салициловая кислота 901
 Салофальк 468
 Сальбен 397
 Сальбутамол
 при бронхиальной астме 397, 405
 при токолизе 507
 Сальгим
 при бронхиальной астме 397
 при токолизе 507
 Сальметерол 398
 Сальтос 398
 Самезил 468
 Сампрост 493
 Санасон 43
 Санвал 47
 Сандиммун 803
 Сандомигран 40
 Сандонорм 268
 Сандостатин 575
 Саномигран 40
 Санорин 374
 Санорин-Аналергин
 назально 375
 в офтальмологии 915

- Санпраз 434
 Санфицинат 889
 Саридон 16
 Саротен 60
 Сафоцид 672
 Свежезамороженная плазма 182
 Свеферон 789
 Себиво 728
 Себидин 425
 Севитин 934
 Севофлуран 156
 Сеган 122
 Сегидрин 870
 Седавит 43
 Седалгин-Нео 7
 Седалит 87
 Седативные средства 42
 Седуксен 52
 в анестезиологии 159
 Секнидазол 753
 Сектрал 271
 Селегилин 122
 Селегос 122
 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 63
 Селективные ингибиторы МАО 122
 Селективные ингибиторы ЦОГ-2 30
 Селемицин 662
 Селлсепт 801
 Семакс 133
 Семпрекс 380
 Семустин 834
 Сенаде 450
 Сенадексин 450
 Сенналакс 450
 Сеннозиды 450
 Сенорм 76
 Сепатрем 122
 Септефрил 424
 Септогал 426
 Септолете 426
 Септомирин 421, 422, 425
 Септрин 685
 Серная мазь 900
 Сердол 269
 Сердолект 85
 Серевент 398
 Серетид 405
 Серетид мультидиск 405
 Серлифт 65
 Сермион 131
 Серная мазь 900
 Сероквель 84
 Серокриптин
 при паркинсонизме 119
 в эндокринологии 554
 Серпенс 492
 Сертаконазол 705
 Сертикан 805
 Сертиндол 85
 Сертралин 65
 Сетегис 263
 в урологии 491
 Сехифенадин 385
 Сиалис 496
 Сибазон 52
 в анестезиологии 159
 Сибиреязвенная вакцина 777
 Сибутрамин 626
 Сигнопам 46
 Сиднофарм 237
 Сизодон-сан 85
 СииНУ 839
 Силвадерм 897
 Силденафил 495
 Силест 517
 Силибинин 480
 Силиверин 480
 Силимарин 480
 Силкис 900
 Сильвацин 897
 Симальдрат 429
 Симбалта 69
 Симбикорт 405
 Симвакард 316
 Симвалимит 316
 Симвастатин 316
 Симвастерол 316
 Симвахол 316
 Симвор 316
 Симгал 316
 Симдакс 224
 Симетикон 453
 Симетрид 473
 Симлин 591
 Симло 316
 Симулект 810
 Синагис 730
 Синактен депо 573
 Синарел 553
 Синафлан 894
 Сингуляр 394
 Синдаксел 860
 Синдопа 117
 Синдроксоцин 853
 Синекод 412
 Синемет 117
 Синепрес 301
 Синершид 678
 Синетос 406
 Синкаптон 40
 Синкумар 334
 Синоприл 288
 Синорезид 300
 Синтарис 377
 Синтомицин
 вагинально 531
 наружно 896
 Синтрадон 11
 Синупрет 423
 Синуфорте 423
 Синфлекс 27
 Синэстрол 543
 в онкологии 884
 Сиофор 588
 Сирдалуд 145
 Сирепар 482
 Сиролimus 805
 Ситаглиптин 590
 Ситаксентан 291
 Скабикар 907
 Скелид 608
 Скенан 4
 Скинорен 904
 Слабилен 449
 Слабительные и ветрогонные средства 447
 Слеза натуральная 936
 Смекта 456
 СМОФлипид 201
 Снотворные средства 44
 Солвин 409
 Солвин плюс 415
 Солиан 83
 Солизим 476
 Солифенацин 488
 Солковагин 536
 Солкодерм 908
 Солкосерил 625
 наружно 910
 в офтальмологии 934
 Солкотриховак 779
 Солкоуровак 779
 Солпадеин 7
 Солпафлекс 26
 наружно 32
 Солтрик 763
 Солу-Кортеф 568
 Солу-медрол 570
 Солутан 404
 Сомаверт 576
 Соматостатин и его аналоги 575
 Соматотропин 572
 Соматропин 572
 Соматулин 576
 Сомнол 48
 Сонапакс 79
 Соната 48
 Сонизин 490
 Соннат 48
 Сополькорт Н 568
 Сорафениб 867
 Сорбитол 217
 Сорбифер дурулес 356
 Сормантол 217
 Сосудистые средства 307
 Сотатегексал 256
 Соталекс 256
 Соталол 256
 Софрадекс
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 919
 Спазган 15
 Спазмалгин 15
 Спазмалгон 15
 Спазмекс 489
 Спазмовералгин 7
 Спазмогард 15
 Спазмол 35
 Спазмолитики 33
 Спазоверин 35
 Спаковин 35

СПА

- Спарбакт 668
 Спарфло 668
 Спарфлоксацин 668
 Спейсферрон 357
 Спектиномицин 680
 Сперидан 85
 Сперсаллерг 915
 Спирамицин 672
 Спираприл 287
 Спирива 404
 Спиринолактон 215
 комбинированные средства 218
 Спитомин 55
 Споранокс 706
 Споридекс 650
 Споробактерин 465
 Спрайсел 864
 Спрегаль 907
 Спрей-пакс 907
 Стабизол 186
 Ставудин 736
 Стаг 736
 Стадол 8
 Стазепин 92
 Сталево 124
 Стандациллин 646
 Старликс 588
 Статикард 315
 Стелазин 80
 Стерилин 529
 Стеринеб Саламол 397
 Стизон 657
 Стимулотон 65
 Стокрин 748
 Стопангин 424
 Стоптуссин 415
 Сторвас 315
 Сторилат 92
 Стрепсилс 426
 Стрептаза 322
 Стрептокиназа 322
 Стрептомицин 692
 Стрептоцид 897
 Стрепфен 424
 Стриатон 117
 Стронгос 605
 Строфантин Г 222
 Строфантин К 222
 Структум 612
 Стугерон 137
 Сублимаз 161
 Субрестин 386
 Субутекс 9
 Сукральфат 439
 Сукрас 439
 Сукрат 439
 Суксаметоний 167
 Суксилеп 96
 Сукцинилхолин 167
 Сулар 281
 Сулациллин 648
 Сулиндак 28
 Сулодексид 329
 Сульбактам 646
 Сульбацин 648
 Сульконазол 705
 Сульмовер 656
 Сульперазон 656
 Сульперацеф 657
 Сульпирид 82
 Сультамициллин 648
 Сультасин 648
 Сультоприд 82
 Сульфадиазин серебра 896, 897
 Сульфадимезин 684
 Сульфадиметоксин 684
 Сульфадимидин 684
 Сульфален 684
 Сульфаметоксазол + триметоприм 685
 Сульфаниламиды 683
 наружно 896
 Сульфаргин 896
 Сульфасалазин 467
 Сульфатиазол серебра 897
 Сульфациетамид 918
 Сульфацил натрия 918
 Сульфодекортэм 893
 Сульцеф 657
 Сульцефазон 657
 Сумазид 672
 Сумамед 672
 Сумамигрен 38
 Сумамокс 672
 Суматриптан 38
 Сунитиниб 867
 Суперо 652
 Супракс 653
 Супран 156
 Супрастин 386
 Супрефакт депо 880
 Сурамин натрия 752
 Сурванта 418
 Сургам 27
 Сурмонтил 62
 Сурфактант БЛ 418
 Сустак 237
 Сустанон 250 549
 Сустива 748
 Сустонит 237
 Сутент 867
 Суфента 161
 Суфентанил 161
 регионарно 178
 Сыпнотифозная вакцина 777
- Т**
- Т-Сейф Су 380А 525
 Табекс 142
 Таблетки от кашля 415
 Таваник 668
 Тавегил 383
 Тагрэн 339
 Тадалафил 496
 Таденан 492
 Тазепам 53
 Тазобактам 646
 Тазоцин 648
 Тайлед 393
 Тайлед минт 393
 Тайленол 14
 Тайленол от простуды 370
 Такрин 127
 Такролимус 806
 Таксол 860
 Таксотер 859
 Тактивин 785
 Талидомид 875
 Таллитон 273
 Талцеф 654
 Тальцид 429
 Тамбокор 252
 Тамифен 882
 Тамифлю 717
 Тамоксифен 882
 Тамс 430
 Тамсол 490
 Тамсулозин 490
 Тамсулон ФС 490
 Таниз-К 490
 Тантум Верде 423
 Тантум Роза 534
 Таргоцид 677
 Тардиферон 356
 Таривид 667
 Тариферид 667
 Тарицин 667
 Тарка 300
 Тароментин 647
 Таршева 868
 Тарцефоксим 654
 Тасигна 866
 Тасмар 123
 Таурин 935
 Таутакс 859
 Тауфон 935
 Тафен Назаль 376
 Тафен Новолайзер 392
 Тахистин 601
 Тахокомб 348
 Твинрикс 769
 Тебантин 103
 Теброфеновая мазь 723
 Теванат 605
 Теветен 290
 Тегасерод 445
 Тегафур 847
 Тегафур + урацил 848
 Тегретол 92
 Тейкопланин 677
 Теквин 668
 Теларикс 381
 Телбивудин 728
 Телзир 744
 Телин 291
 Телитромицин 673
 Телмисартан 290
 Телфаст 381
 Темазепам 46
 Темафлоксацин 665
 Темодал 838

- Темозоломид 838
Темпалгинол 15
Тенаксум 296
Тенектеплаза 323
Тенипозид 862
Тениф 299
Тенокс 280
Теноксикам 29
Тенолол 270
Тенонитрозол 754
Теноретик 299
Тенорик 299
Тенормин 270
Тенофовир 739
Теопэк 401
Теотард 401
Теофедрин Н 404
Теофиллин 401, 404
Теразозин 263
 в урологии 491
Терафлекс 612
Терафлу 370
Терафлу Лар 427
Терафлу от гриппа и простуды
 Экстра 370
Терафлу экстра таб 370
Тербизил 711
Тербинафин 711
Тербинокс 711
Тербифин 711
Тербуталин
 при бронхиальной астме 399
 при токолизе 507
Тержинан 533
Терипаратид 603
Терлипрессин 477
Термикон 711
Тернидазол 533
Терпингидрат 407
Терпинкод 414
Терцеф 655
Тестостерон 549
Тетразепам 145
Тетракаин 931
Тетракозактид 573
Тетракок 05 770
Тетраколин 718
Тетраметилтетраазабициклооктандион
 57
Тетраметрин 907
Тетрациклин 675
 наружно 896
 в офтальмологии 918
Тетрациклические антидепрессанты
 62
Тетризолин
 назально 374
 в офтальмологии 916
Тетурам 139
Тиагабин 104
Тиазидные диуретики 208
Тиазолидиноны 589
Тиакем 277
Тиамазол 596
Тиаμφеникола глицината
 ацетилцистеинат 409
Тианептин 69
Тиаприд 82
Тиапридал 83
Тиапрофеновая кислота 27
Тиберал 683
Тибинекс 687
Тибицин 691
Тиболон 548
Тигацил 675
Тигециклин 675
Тидомет 117
Тиенам 658
Тиенопиридины 338
Тизабри 149
Тизанидин 145
Тизека 728
Тизерцин 77
Тизин 374
Тикарциллин + клавулановая
 кислота 648
Тиклид 339
Тикло 339
Тиклопидин 339
Тикосин 248
Тилкотил 29
Тилорон 799
Тилудроновая кислота 608, 609
Тимазид 735
Тимактид 785
Тималин 785
Тиментин 648
Тимиксол 924
Тимогексал 924
Тимоген 786
Тимоглобулин 808
Тимодепрессин 807
Тимолол 268
 комбинированные средства 299
 в офтальмологии 923, 924
Тимолол-пос 925
Тимоптик 925
Тимьяна экстракт 407
Тинзапарин 328
Тиниба 683
Тинидазол 683
Тиогамма 624
Тиогуанин 846
Тиодазин 79
Тиоктацид 624
Тиоктовая кислота 624
Тиопентал натрия 158
Тиопроперазин 79
Тиоридазин 79
Тиорил 79
Тиосульфат натрия 939
Тиотепа 838
Тиотриазолин 241
Тиотропия бромид 404
Тиофосфамид 838
Типранавир 746
Тиреокомб 595
Тиреотом 595
Тирлор 381
Тирозол 596
Тиротакс 654
Тирофибан 342
Тисасен 450
Тисацид 429
Тиссукол кит 348
Тифивак 773
Тифим Ви 773
Тиэтилперазин 109
Тканевой активатор плазминогена 322
Тоби 663
Тобрадекс 919
Тобразон 919
Тобрамицин 663
 в офтальмологии 917, 919
Тобрекс 917
Тобропт 917
Токолитические средства 505
Токсоиды 859
Толектин 28
Толкапон 123
Толметин 28
Толперизон 145
Толтеродин 488
Томапирин 16
Томудекс 845
Тонзилгон 785
Тонокардин 262
 в урологии 491
Топамакс 101
Топирамат 101
Топотекан 862
Топрал 82
Топрил 287
Торадол 18
Торасемид 213
Торекан 109
Торемифен 883
Торендо 85
Тороцеф 655
Торсемид 213
Тоташеф 651
Тотема 356
Тофизопам 54
Тоцилизумаб 620
Траватан 928
Травоген 705
Травокорт 705
Травопрост 928
Традол 11
Тразикор 268
Тразин 80
Тразодон 65
Трайкор 317
Траклир 291
Тракриум 169
Трактоцил 507
Грамагит 11
Грамадол 11
Грамалин 11
Грамолин 11
Грандат 272

ТРА

Трандолаприл 287
 комбинированные средства 300
 Транексам 346
 Транексамовая кислота 346
 Транзипег 452
 Транквилизаторы 49
 Транксен 54
 Транстек 9
 Трасилол 350
 Трастузумаб 877
 Трентал 337
 Третиноин
 наружно 872
 в онкологии 905
 Три-Регол 517
 Триазолам 46
 Триа Klim 540
 ТриаKорт 894
 Триам-Ко 218
 ТриаMиник от простуды 371
 ТриаMпур композитум 218
 ТриаMтел 218
 ТриаMтерен 215, 218
 ТриаMцинолон 570
 назально 377
 наружно 898
 ТриаMцинолона ацетонид 894
 Трианол 492
 Триапин 300
 Тривестан 498
 Тривимол 440
 Тривакцина 771
 Триган Д 16
 Тригексифенидил 124
 Тридерм 897
 Тридион 101
 Тридуктан 239
 Тризивир 733
 Тризистон 517
 Трийодтиронин 595
 Триквилар 517
 Трикокx 687
 Трилептал 100
 Тримебутин 445
 Тримедат 445
 Тримекаин 175
 Тримекс 369
 Тримеперидин 5
 Тримерси 517
 Триметадион 101
 Триметазидин 239
 Триметафан 306
 Триметилгидразиния пропионат 240
 Тримипрамин 62
 Тримол 16
 Тринитролонг 236
 Трипролидин 369
 Трипторелин 554
 в онкологии 881
 Трирезид-К 301
 Трисеквенс 540
 Трисолвин 416
 Трисоль 193
 Тростин 517

Тританрикс-НВ 771
 Тритаце 287
 Триттико 65
 Трифамокс ИБЛ 647
 Трифлуоперазин 80
 Трифтазин 80
 Трихоброл 682
 Трихопол 682
 вагинально 531
 Трициклические антидепрессанты 59
 Тробицин 680
 Трован 315
 Тровафлоксацин 665
 Троксевазин 309
 Троксерутин 309, 310
 Тромантадин 723
 Тромбейт III 330
 Тромбин 348
 Тромбовазим 310
 Тромбовар 311
 Тромбокoнцентрат 182
 Тромболитические средства 320
 Тромбоцитарная масса 182
 Тропарин 328
 Тропикамид 929
 Тропиндол 112
 Трописетрон 112
 Троспий 489
 Трувада 733
 Труксал 81
 Трусопт 927
 Тубазид 689
 Туберкулезная сухая вакцина 769
 Тулозин 490
 ТуляреMийная живая сухая вакцина 777
 Туссал 411
 Туссамаг 407
 Туссин 406
 Туссин плюс 416
 Тыквеол
 ректально 473
 в урологии 492

У

Уабаин 222
 Убретид 148
 в урологии 487
 Уголь активированный 460
 Уденафил 496
 Улкодин 437
 Улорик 617
 Ултива 162
 Ульгамакс 430
 Ультоп 433
 Ультра адсорб 460
 Ультракаин 176
 Ультрапрокт 473
 Ультрацин 667
 УльфаMид 436
 Ульцеран 436
 Уман альбумин 183
 Уназин 648
 Уни-дур 401

Унидерм 893
 Унипрес 281
 Унитиол 940
 Упсавит кальций 429, 599
 Упсарин 24
 Урегит 213
 Уромитексан 889
 Уропимид 500
 Уротрактин 500
 Урофоллитропин 558
 Урсодезоксихолевая кислота 479
 Урсодеоxисхолевая кислота 479
 Урсосан 479
 Урсофальк 479
 Утрожестан 545
 УФТ 848
 Уфторал 848

Ф

Фазижин 683
 Фазин 374
 Фазлодекс 884
 Фактив 669
 Фактор свертывания IX 353, 354
 Фактор свертывания VII 354
 Фактор свертывания VIII 352
 Фактор свертывания VIII + фактор Виллебранда 353
 Фалиминт 427
 Фамвир 721
 Фамонит 436
 Фамосан 436
 Фамотидин 436
 Фамоцид 436
 Фамцикловир 721
 Фансидар 757, 761
 Фарестон 883
 Фариал 373
 Фарингосепт 424
 Фармазолин 373
 Фармаскин ТКК 611
 Фарматекс 528
 Фарморубицин 854
 Фастум 33
 Фастуртек 616
 Фебуксостат 617
 Феварин 66
 Фезам 129
 Фейба ТИМ 4 Иммуно 354
 Фексофенадин 381
 Фелдорал 29
 Фелодип 281
 Фелодипин 281
 Фелоран 25
 наружно 32
 Фемара 887
 Фемоден 517
 Фемостон 540
 Феназепам 53
 Феназид 689
 Феназон 420
 Фенамон 278
 Фенасал 764

ФЕН

- Фенигидин 278
 Фенилбутазон 29
 наружно 33
 Фенилин 335
 Фенилпропаноламин 369, 414
 Фенилтолоксамин 369, 414
 Фенилэфрин 231
 назально 374, 375, 422
 в офтальмологии 930
 Фениндион 335
 Фенирамин
 при ОРВИ 369
 в офтальмологии 915
 Фенистил 382
 Фенистил Пенцивир 721, 723
 Фенитоин 95
 Фенкарол 385
 Фенобарбитал
 снотворное 47
 противосудорожное 99
 Феноболин 564
 Феноксиметилпенициллин 643
 Фенолопам 305
 Фенотерол
 при бронхиальной астме 398, 405
 при токолизе 507
 Фенотрин 907
 Фенофибрат 317
 Фенспирид 387
 Фентанил 5
 в анестезиологии 161
 регионарно 178
 Фентоламин 261
 Фенюльс 356
 Фервекс 370
 Фервекс назальный спрей 374
 Фервекс от боли в горле 425
 Фервекс от кашля 410
 Фервекс от сухого кашля 416
 Ферезол 908
 Ферестал 476
 Ферлатум 356
 Ферретаб комп. 356
 Феррипрокс 355
 Ферро-градумет 356
 Ферро-фольгамма 356
 Ферронал 356
 Ферроплекс 356
 Ферроплект 356
 Феррум лек 356, 357
 Фестал 476
 Фиберкон 448
 Фибринолизин 932
 Фибро-Вейн 311
 Фивофлу 846
 Физиомер 423
 Физиотенз 295
 Филграстим 364
 Филтрум 461
 Финагель 33
 Финаст 492
 Финастерид 492
 Финлепсин 92
 Финоптин 276
 Фитозид 863
 Фиторелакс 43
 Фитосепт 427
 Фитостимулин
 вагинально 537
 наружно 910
 Флавамед 410
 Флагил 682
 Флебодиа 600 308
 Флегамин 409
 Флекаинид 252
 Флексен 27
 наружно 33
 Флекси Т + 380 525
 Флекси Т 300 525
 Флексид 668
 Флекситал 337
 Флемоксин солютаб 645
 Фликсоназе 377
 Фликсотид 392
 Флоксал 917
 Флоксет 66
 Флолид 31
 Флонивин БС 465
 Флорацид 668
 Флореналева мазь 921
 Флорин форте 465
 Флосехинан 220
 Флостерон 571
 Флувал 66
 Флувастатин 316
 Флувет 894
 Флувоксамин 66
 Флудара 850
 Флударабел 850
 Флударабин 850
 Флудрокортизон 564
 Флуимуцил 408
 Флуимуцил-антибиотик ИТ 409
 Флуифорт 409
 Флукас 707
 Флуконазол 707
 Флукорал 707
 Флуксонил 66
 Флумазенил 159
 Флуметазон 894, 898
 Флумикон 707
 Флунат 66
 Флунисолид
 назально 377
 при бронхиальной астме 392
 Флунитразепам 46
 Флуоксетин 66
 Флуоксикар 66
 Флуоксиместерон 832, 834
 Флуорометолон 913
 Флуороурацил 846
 Флупентиксол 80
 Флупиртин 12
 Флуразепам 46
 Флурбипрофен 424
 Флутамид 881
 Флутаплекс 881
 Флутиказон
 назально 377
 при бронхиальной астме 392
 наружно 894
 Флуфеназин 81
 Флуцинар 894
 Флуцином 882
 Флуцитозин 713
 Флюанксол 80
 Флюарикс 775
 Флюдитек 409
 Флюколдекс 370
 Флюкон 913
 Флюкостат 707
 Флюоресцеин 932
 Флюоресцит 932
 Фозид 300
 Фозиноприл 287
 Фокусин 490
 Фолиевая кислота 359
 Фоллитропин 558
 Фоллитропин альфа + лютропин
 альфа 559
 Фондапаринукс 330
 Форадил 398
 Форан 156
 Форион 281
 Форкан 708
 Форкоккс 687
 Форлакс 452
 Формин 588
 Формотерол 398, 405
 Форстео 603
 Фортазим 655
 Форталгин 24
 Форталгин Ц 24
 Фортоферин 656
 Фортранс 452
 Фортум 656
 Форцеф 655
 Фосаванс 605
 Фосамакс 605
 Фосампренавир 744
 Фоскавир 726
 Фоскарнет 726
 Фосфазид 737
 Фосфалюгель 429
 Фосфенитоин 88
 Фосфокреатин 240
 Фосфомицина трометамин 501
 Фосфоэстрол 884
 Фосфэстрол 884
 Фотемустин 840
 Фотил 923
 Фрагмин 327
 Фраксипарин 328
 Фрамекс 66
 Фрамицетин
 в оториноларингологии 422
 в офтальмологии 919
 Фридерм деготь 900
 Фридерм цинк 901
 Фромилид 671

ФРО

Фронтин 54
 Фругил 882
 Фрузене 218
 ФСМЕ-Булин 776
 ФСМЕ-иммун Инжект 776
 Фталазол 458
 Фталилсульфатизол 458
 Фтизопирам 687
 Фтизоэтам 687
 Фторафур 847
 Фторметолон 913
 Фторокорт 894
 Фторотан 155
 Фторурацил 846
 Фторхинолоны 665
 при туберкулезе 692
 Фторцинолон 898
 Фторцинолона ацетонид 894
 Фугентин 421, 422
 Фузафунгин 422
 Фузеон 749
 Фузидиевая кислота 681
 в оториноларингологии 421, 422
 наружно 896
 в офтальмологии 918
 Фузидин-натрий 681
 Фулвестрант 884
 Фулсед 159
 Фунгазол 705
 Фунгизон 702
 Фунгинал В 530
 Фунгинок 708
 Фунгистаб 708
 Фунгицип 530
 Фунголон 708
 Фунготербин 711
 Фурагин 502
 Фурадонин 501
 Фуразидин 502
 Фуразолидон 502
 Фурацилин 421, 422, 425
 Фурезис комpositитум 218
 Фурон 213
 Фуросемид 213
 Фуцидин 681
 наружно 896
 Фуцидин Г 898
 Фуцикорт 897
 Фуцитальмик 918
 Фюзафюнжин 422

Х

Хаврикс 773
 ХАЕС-стерил 187
 Хай-кром 914
 Хайпотен 270
 Хайтрин 263
 в урологии 491
 Халиксол 410
 Хальсет 425
 Хальцион 46
 Хартил 287
 Хартил Д 300

Хелекс 54
 Хелепин 724
 Хелицид-20 433
 Хемомицин 672
 Хенодеоксихоловая кислота 483
 Хенофальк 483
 Хеферол 356
 Хиберикс 778
 Хивид 738
 Хизон 655
 Хиконцил 645
 Хинаголид 556
 Хинаприл 286
 Хингамин
 в ревматологии 619
 при малярии 756
 Хинидин 256
 Хинин 758, 759
 Хинипэк 256
 Хинотал 337
 Хирокаин 176
 Хифенадин 385
 Хлодитан 888
 Хлозепид 53
 Хлорамбуцил 835
 Хлорамфеникол 679
 вагинально 531
 в оториноларингологии 421
 в офтальмологии 918
 Хлорбутин 835
 Хлоргексидин
 в оториноларингологии 425
 вагинально 536
 Хлордиазепоксид 53
 Хлоридин 760
 Хлорнитрофенол 714
 Хлоропирамин 386
 Хлоропрокаин 173
 Хлорохин
 в ревматологии 619
 при малярии 756, 757
 Хлорпромазин 81
 Хлорпротиксен 81
 Хлорталидон 211
 комбинированные средства 299
 Хлорфенамин 369, 414
 Хлорфенирамин 369
 Хлорхинальдон 532
 Хлосоль 193
 Холагол 484
 Холекальциферокапс 601
 Холекальциферол 601
 Холензим 484
 Холерная вакцина 778
 Холетар 315
 Холина альфосцерат 135
 Холина салицилат 419
 Холосан 836
 Хондроарт 613
 Хондрозамин 612
 Хондроитин сульфат 612, 613
 Хондроксид 612, 613
 Хондролон 612
 Хондромед 612

Хондропротекторы 611
 Хонсурид 612
 Хорагон 560
 Хориогонадотропин альфа 561
 Хотемин 29
 наружно 33
 Хофитол 482
 Хумалог 579
 Хумалог Микс 25 580
 Хуматроп 572
 Хумира 621
 Хумулин М3 580
 Хумулин НПХ 579
 Хумулин Регуляр 579

Ц

Цебанекс 657
 Цедекс 654
 Цеклор 652
 Целанид 223
 Целебрекс 31
 Целедерм 893
 Целедерм с гентамицином 897
 Целекоксиб 31
 Целестодерм В 893
 Целестон 571
 Целипрол 274
 Целипролол 274
 Цеподем 654
 Цепрова 666
 Церварикс 776
 Церебролизин 133
 Цертопарин 328
 Церуглан 106
 Церукал 106
 Церулоплазмин 362
 Цетилперидиний 425
 Цетиризин 381
 Цетиринакс 381
 Цетрин 381
 Цетрореликс 562
 Цетротид 562
 Цетуксимаб 878
 Цефабол 654
 Цефадроксил 650
 Цефазолин 651
 Цефаклен 650
 Цефаклор 652
 Цефаксон 655
 Цефалексин 650
 Цефалоспорины 648
 Цефалотин 651
 Цефамабол 653
 Цефамандол 653
 Цефамед 655
 Цефамезин 651
 Цефантрал 654
 Цефат 653
 Цефезол 651
 Цефепим 657
 Цефзид 656
 Цефзолин 651
 Цефикар 655

- Цефиксим 653
 Цефобид 656
 Цефокситин 653
 Цефоперабол 656
 Цефоперазон 656
 Цефоперазон + сульбактам 656
 Цефопераус 656
 Цефоприд 651
 Цефосин 654
 Цефотаксим 654
 Цефподоксим 654
 Цефрадин 651
 Цефсон 655
 Цефтазидим 655, 656
 Цефтибутен 654
 Цефтидин 656
 Цефтизоксим 656
 Цефтриабола 655
 Цефтриаксон 655
 Цефурабол 652
 Цефуроксим 652
 Цефурус 652
 Цианокобаламин 358
 Цидофовир 727
 Цикло 3 форт 309
 Цикло-Прогинова 540
 Циклобарбитал 46
 Цикловир 719
 Цикловирал 719
 Циклодол 124
 Циклокапрон 346
 Цикломед 930
 Циклопентолат 930
 Циклопирокс 714
 вагинально 530
 Циклоплатин 841
 Циклопропан 153
 Циклорал 803
 Циклосерин 695
 Циклоспорин 803
 Циклотал 546
 в онкологии 886
 Циклоферон 800
 Циклофосфамид 835
 Циклофосфан 835
 Циклоцитидин монофосфат 721, 723
 Цилазаприл 286
 Цилапенем 658
 Цилоксан 917
 Цимевен 725
 Циметидин 438
 Цинакальцет 609
 Цинарин 137
 Цинка гиалуронат 910
 Циннаризин 137
 Цинт 295
 Циплокс 666
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 917
 Ципралекс 66
 Ципраamil 66
 Ципринол 666
 Ципробай 666
 Ципробид 666
 Ципрогептадин 386
 Ципролет 666
 в офтальмологии 917
 Ципролон 918
 Ципромед 918
 Ципросан 666
 Ципротерон 552
 в онкологии 882
 Ципрофибрат 317
 Ципрофлоксацин 666, 667
 в оториноларингологии 420
 в офтальмологии 917, 918
 Ципрофлоксацин + тинидазол 667
 Цисатракурий 169
 Цискан 708
 Цисплатин 840
 Циталограм 66
 Цитарабин 849
 Цитизин 142
 Цитобластин 857
 Цитогем 848
 Цитозар 849
 Цитозина арабинозид 849
 Цитокристин 858
 Цитоксан 835
 Цитоплатин 841
 Цитопозид 863
 Цитостадин 849
 Цитотект 778
 Цитофлавин 623
 Цитрамакс 16
 Цитрамон 16
 Цитрамон П 16
 Цитрапар 16
 Цитрипанчек 16
 Цитрусел 448
 Цифран 666
 в офтальмологии 918
 Цифран СТ 667
- Ч**
- Чампикс 142
 Чарозетта 517
 Человеческий хорионический гонадотропин 560
 Чериков 371
 Чесотка и педикулез, средства для лечения 907
 Чумная вакцина 778
 ЧХГ 560
- Ш**
- Шалфей 427
 Шанвак В 769
 Шигеллвак 775
- Э**
- Эбастин 381
 Эбербиоак HB 769
 Эбермин 909
 Эберон альфа Р 796
 Эверолимус 805
 Эветрекс 843
 Эвиста 610
 Эвкалипт-М 427
 Эвкалиптовое масло 414
 Эгестренол 517
 Эгилекс 269
 Эглонил 82
 Эдекрин 214
 Эдицин 677
 Эднит 285
 Эднок 9
 Эдронакс 69
 Эзетимиб 319
 Эзокар 434
 Эзомерпазол 434
 Экалин 705
 вагинально 530
 Экальта 712
 Экзифин 711
 Экзодерил 712
 Экзомюк 408
 Экзорум 842
 Экзосурф для новорожденных 418
 Экларан 904
 Экодакс 705
 Эконазол 705
 вагинально 530
 Экорал 803
 Экседрин 16
 Экселон 127
 Эксельдерм 705
 Эксеместан 887
 Эксенатид 590
 Экслютон 517
 Экстенциллин 643
 Экстраза 887
 Экстракт гинкго билоба 310
 Экстракт простаты 493
 Экстракт фенхеля 445
 Экстракт якорцев стелющихся 498
 Эксубера 583
 Эксфорж 301
 Элениум 53
 Элетриптан 38
 Элеутерококк 943
 Эливел 60
 Элидел 894
 Элоком 893
 Элоком С 893
 Элоксатин 842
 Элопсор 893
 Элпезам 53
 Эльбона 611
 Элькар 624
 Эмадин 915
 Эмедастин 915
 Эмеран 332
 Эмесет 112
 Эметин 754
 Эметрон 112
 Эмзекс 269
 Эминаза 323
 Эмла 175

ЭМО

- Эмоклот ДИ 352
 Эмоксипин 935
 Эмосинт 573
 Эмтрива 740
 Эмтрицитабин 740
 Энаблекс 488
 Эназил 285
 Эналаприл 285
 комбинированные средства 300
 Эналаприл НЛ 300
 Эналаприл Н 300
 Энам 285
 Энам Н 300
 Энап 285
 Энап НЛ 20 300
 Энап Н 300
 Энап НЛ 300
 Энаприл 285
 Энаренал 285
 Энбрел 622
 Энвас 285
 Энвиприл 285
 Энджерикс В 769
 Эндобулин 780
 Эндоксан 835
 Эндотелон 311
 Эндурацин 319
 Энзапрост F 513
 Энзикс 300
 Энзистал 476
 Энкорат 91
 Эноксапарин 328
 Эноксимон 224
 Энтакапон 124
 Энтакапон + леводопа + карбидопа 124
 Энтегнин 461
 Энтекавир 728
 Энтерол 463
 Энтеросгель 462
 Энтеросорбенты 459
 Энтерофурил 458
 Энтокорт 471
 Энфлуран 155
 Энфувиртид 749
 ЭнцеВир 775
 Энцепур 776
 Энцепур детский 776
 Энцефабол 136
 Эпзиком 733
 Эпивир 738
 Эпиген интим 534
 Эпикур 434
 Эпилем 854
 Эпинефрин 229
 при бронхоспазме 399
 Эпирубицин 854
 Эписиндан 854
 Эплан 910
 Эплеренон 216
 Эпокрин 361
 Эпоцелин 656
 Эпоэтин альфа 360
 Эпоэтин бета 361
 Эпоэтин дельта 362
 Эпоэтин омега 362
 Эпрекс 360
 Эпросартан 290
 Эптаког-альфа 354
 ЭптифибатиД 343
 Эразон 29
 наружно 33
 Эрбитукс 878
 Эрвевакс 771
 Эргокальциферол 601
 Эрготамин 39
 Эремфат 691
 Эреспал 387
 Эринит 237
 Эритромицин 670
 наружно 896
 в офтальмологии 918
 Эритрогимин 362
 Эритроцитарная масса 181, 182
 Эриус 380
 Эрифлюид 896
 Эрлотиниб 868
 Эрмиталь 476
 Эролин 381
 Эрсефурил 458
 Эртапенем 658
 Эсдепалетрин 907
 Эсказин 80
 Эскапел 521
 Эскузан 311
 Эсмерон 170
 Эсмолол 271
 Эспа-липон 624
 Эспераль 139
 Эспумизан 453
 Эссенциале Н 480
 Эссенциальные фосфолипиды 480
 Эссенцикапс 480
 Эссливер 480
 Эссливер форте 480
 Эстазолам 46
 Эстифан 784
 Эстрадерм 542
 Эстрадиол 542
 в онкологии 885
 Эстрадурип 884
 Эстрамустип 871
 Эстрацит 871
 Эстриол 542
 Эстрогены конъюгированные 543
 в онкологии 885
 Эстрожель 542
 Эстрокад 542
 Эстрофем 542
 в онкологии 885
 Эстулик 295
 Эсцин 311
 Эсциталограм 66
 Этакриновая кислота 213
 Этальфа 602
 Этамбутол 693
 Этамзилат 347
 Этамиван 131
 Этанерцепт 622
 Этанол 939
 Этаперазин 78
 Этацизин 259
 Этидроновая кислота 609
 Этилметилгидроксипиридина сукцинат 242
 Этилэфрин 369
 Этинилэстрадиол 543
 в онкологии 885
 Этиол 890
 Этионамид 694
 Этистерон 548
 Этифенак 25
 Этмозин 259
 Этогель 33
 Этоксисклерол 312
 Этомид 694
 Этомидат 165
 Этопозид 863
 Эторикокиб 32
 Этосуксимид 96
 Этофеномат 33
 Этофиллин 131
 Этран 155
 Эувакс 769
 Эугликон 585
 Эукреас 592
 Эуноктин 46
 Эутирокс 595
 Эуфиллин 402
 Эуфлорин 465
 Эф-туссин 416
 Эфализумаб 903
 Эфедрин 231
 при бронхоспазме 400, 404
 Эффектин 68
 Эфизол 424
 Эфир для наркоза 155
 Эфлоран 682
 Эфлюмидекс 913
 Эфокс 236
 Эффект 371
 Эффект плюс 370
 Эффералган 14
 Эхинацеи препараты 783
 Эхинацея Гексал 784
 Эхингин 784
 Эхинокандины 712
 Эхинохром 242, 935

Ю

- Ювена 495
 Юмекс 122
 Юнидокс солютаб 675
 Юникпеф 667
 Юнона Био-Т 525
 Ютибид 668

Я

- Янувиа 590
 Ярина 517

Иностранные термины

A

- Abaktal 667
 Aberginum 119, 554
 Abilify 83
 Abodart 492
 ACC 408
 Accolate 393
 Accupro 286
 Accuretic 299
 Acediprol 91
 Acenocumarol 334
 Acepar 16
 Acestin 408
 Acetaminophen 14
 Aceten 285
 Acetomepraegenolum 547
 Acetylcysteine 408
 Acetylsalicylic acid 24
 Aciclostad 719
 Aciclovir 719
 Acidex 437
 Acidi lipoici 624
 Acidum aminocaproicum 346
 Acidum boricum 421
 Acidum folicum 359
 Acifein 16
 Aciherpin 719
 Acilact 464
 Aciloc E 437
 Acipol 464
 Aclasta 606
 Acridilole 272
 Act-HIB 778
 Actamelox 31
 Actastav 736
 Actifed 370
 Actilyse 322
 Actiq 5
 Actonel 608
 Actos 589
 Actovegin 624, 910, 934
 Actrapid HM 578
 Actrapid HM Penfill 578
 Adalat 278
 Adamon long 11
 Adaptol 57
 Additiva calcium 429
 Addnok 9
 Adelphan-Esidrex 301
 Adenocor 247
 Adonis-brom 43
 Adrenalin 399
 Adrenalini 229
 Adriablastin 853
 Adrianol 374
 Advagraf 806
 Advantan 893
 Advil 26
 Aerius 380
 Aerosonit 235
 Aerrane 156
 Aescine 311
 Aescusan 311
 Aethacizin 259
 Aethaperazinum 78
 Aethinyloestradiol 543, 885
 Aethoxysklerol 312
 Aetmozinum 259
 Aflegan 410
 Afloderm 893
 Afrin 374
 Agapurin 336
 Agemfil A 352
 Agemfil B 353
 Agenerase 743
 Agesta 521
 Aggrastat 342
 Agrippal S1 774
 Agrylin 344
 Aimafix DI 353
 Aironyl 399, 507
 Airtal 26
 Ajmalin 258
 Akatinol-memantin 119
 Akineton 125
 Akriderm 893
 Akriderm GENTA 897
 Akriderm GK 897
 Akriderm SK 893
 Akridipin 280
 Akrilans 434
 AKT-4 686
 Aktiferrin 356
 Albarel 296
 Albendazole 764
 Albumin 183
 Alcain 931
 Aldacton 215
 Aldecin 376, 391
 Aldizem 277
 Aldomet 294
 Alemoxan 84
 Alergophtal 915
 Alexan 849
 Alfa Normix 458
 Alfacet 652
 Alginatolum 474
 Alimta 844
 Alka-Prim 24
 Alka-Zeltzer 24
 Alkeran 834
 Allapininum 258
 Allaritmin 258
 Allegron 62
 Allercaps 381
 Allercet 381
 Allergodil 375, 914
 Allochololum 484
 Allomaron 616
 Allopurinol 615
 Allupol 615
 Almagel 429
 Almira 25, 32
 Almogran 38
 Almol 429
 Alomide 914
 Alostin 603
 Alpha D₃ 601
 Alphagan 927
 Alpharona 796
 Alpisarin 722
 Alpox 54
 Alprazolam 54
 Alprogel 429
 Alprostan 307
 Alprox 54
 Altacid 429
 Altiazem RR 277
 Altiva 381
 Alumag 429
 Alveofakt 417
 Alzolam 54
 Amaryl 587
 Ambene 30
 Ambenum 346
 AmBisome 704
 Ambrobene 410
 Ambrohexal 410
 Ambrosan 410
 Ambroxol 410
 Ameviv 903
 Amicacin 662
 Amicilum 662
 Amidate 165
 Amigrenin 38
 Amikin 662
 Aminazin 81
 Aminoartrin 611
 Aminocrovinum 198
 Aminophillinum 402
 Aminoplasma E 198
 Aminoplasma Hepa-10 % 198
 Aminosol 198
 Aminosteril 198
 Aminosteril KE Nephro 198
 Aminoven 198
 Aminoven infant 198
 Amiodaron 252
 Amiokordin 252
 Amitriptylin 60
 Amixid 61
 Amixinum 799
 Amlovast 280
 Ammifurin 902
 Amosin 645
 Amoxicare 645
 Amoxicillin 645
 Amoxiclav 647
 Amphotericin B 702
 Ampicillin 646
 Ampicillin + oxacillin 646
 Ampiox-sodium 646
 Ampisid 648
 Ampliton 300
 Amprilan 287
 Amprilan HD 299
 Amprilan HL 299
 Amyzol 60
 Anacid 429
 Anacid forte 429
 Anaerocef 653

ANA

- Anafranil 61
 Analgin 17
 Anaprilin 267
 Anastera 887
 Anauran 420
 Ancotil 713
 Andante 48
 Andipalium 15
 Andraxan 881
 Andriol 549
 Androcur 552, 882
 Androgel 549
 Andropatch 549
 Anekain 175
 Anexate 159
 Angeliq 540
 Angi Sept Dr.Theiss 425
 Angin-Heel S 425
 Angiopril-25 285
 Anopirin 24
 Anopyrin 24
 Antaxon 141
 Antelepsin 97
 Antidiab 587
 Antiflu 369
 Antifungol 530, 705
 Antigrippin 369
 Antihep 773
 Antilimpholin 809
 Antirinol 377
 Antisclerol 318
 Antistruminum 596
 Antithrombine III human 330
 Antrasennin 450
 Apaurin 52, 158
 Apextatin 315
 Aphobazolium 57
 Apidra 578
 Apilac 942
 Apilepsin 91
 Aplun 910
 Apo-amitryptiline 60
 Apo-atenol 269
 Apo-capto 285
 Apo-carbamazepine 92
 Apo-clorazepat 54
 Apo-diazepam 52
 Apo-diclo 25
 Apo-dipyridamol 337
 Apo-doxy 675
 Apo-famotidine 436
 Apo-fluoxetine 66
 Apo-flurasepam 46
 Apo-furosemide 213
 Apo-gliburide 585
 Apo-haloperidol 76
 Apo-ibuprofen 26
 Apo-indometacin 28
 Apo-lorazepam 53
 Apo-metoclo 106
 Apo-naproxen 26
 Apo-nifed 278
 Apo-oxazepam 53
 Apo-thioridazine 79
 Apo-triazid 218
 Apo-trifluoperazine 80
 Aponil 31
 Aprestinum 297
 Aprotex 350
 Aprovel 289
 Aptivus 746
 Aqua Maris 423
 Aquadetrim 601
 Aquaphor 211
 ARA-C 849
 Aranesp 362
 Arava 618
 Arbidol 718
 Arcoxia 32
 Arcuron 171
 Arduan 171
 Aredia 607
 Argentum nitricum 918
 Argosulfan 897
 Aricept 127
 Arifon 211
 Arimidex 887
 Arital 270
 Arixtra 330
 Arketis 65
 Aromasin 887
 Artezine 262, 491
 Arthrotec 26
 Artra Vitrum 612
 Artrex 32
 Artrodarin 613
 Artrosilene 27, 32
 Arutimol 924
 Arviron 729
 Arythmol 255
 Asacol 468
 Ascophen P 16
 Ascoril expectorant 414
 Aseentra 65
 Askaff 24
 Asomex 280
 Asparaginase 872
 Aspecard 24
 Aspirin 24
 Aspirin Complex 369
 Aspivatin 24
 Aspro-C forte 24
 Astalin 397
 Asthafen 387
 Atacand 289
 Atacand plus 301
 Atarax 55
 Atcardil 269
 Atehexal compositum 299
 Atenobene 269
 Atenol 269
 Atenolan 269
 Atenolol 269
 Atenova 269
 Atgam 808
 Atifin 711
 Ativan 53
 Atoris 315
 Atram 273
 Atrican 250 754
 Atrippla 733
 Atromed 929
 Atropini 34, 152, 260, 929
 Atrovent 403
 Augmentin 647
 Aurobin 473
 Auronal 281
 Auronim 31
 Auropan 620
 Aurorix 67
 Avalide 301
 Avandaryl 592
 Avandia 590
 Avastin 876
 Avaxim 773
 Avelox 668
 Avendamet 592
 Avloclor 756
 Avonex 798
 Axetin 652
 Axid 436
 Axone 655
 Azactam 659
 Azafen 62
 Azaleptin 84
 Azaran 655
 Azathioprinum 801
 Azicare 672
 Azicid 672
 Azidothymidin 735
 Azilect 123
 Azinoxum 764
 Azithromycin 672
 Azitral 672
 Azitrox 672
 Azivok 672
 Azopt 927
 AZT 735
 Aztor 315

B

- Baclofen 143
 Bactisubtil 464
 Bactrim 685
 Bactroban 422, 896
 Bagomet 588
 Bagothyrox 595
 Baladex 414
 Baneocin 896
 Baraclude 728
 Baralgin 15
 Baralgin M 17
 Barnetil 82
 Barophane-zidrex 301
 Basiron AC 904
 Batrafen 530, 714
 Baxan 650
 Baypress 281
 Bazetham 490
 BCNU 839
 Beclason 391
 Becloforte 391
 Beclojet 391
 Becodisk 391

- Beconase 376
 Becotid 391
 Beforal 8
 Begrivac 774
 Bellaspon 40
 Bellataminalum 40
 Beloderm 893
 Belogent 897
 Belosalic 893
 Benacort 392
 Benalgin 15
 Benefix 353
 Benoxi 931
 Benzohexonium 306
 Benzonalum 99
 Benzylil benzoas 907
 Benzylpenicillin 642
 Benzylpenicillinum-novocainum 644
 Bepanthen 910
 Berberil N 916
 Berlicort 570
 Berlidorm 46
 Berlipril 285
 Berlithion 624
 Berodual 405
 Berotec 398
 Beta-Adalat 299
 Betacard 269
 Betadermic 893
 Betadine 425, 535
 Betadrin 915
 Betaferon 798
 Betagenot 919
 Betaine citrate 482
 Betaleucine 365
 Betalmic ES 924
 Betaloc 269
 Betamaks 82
 Betanase 585
 Betaserc 114
 Betasone 912
 Betastinum 114
 Betnezol 912
 Betnovate 893
 Betnovate C 893
 Betnovate GM 897
 Betoptic 924
 Betuas 924
 Bextra 32
 Bezalip 317
 Bezpa 35
 Bi-Septin 685
 Biasten 405
 Bicalutera 881
 Bicillinum-1 643
 Bicillinum-3 644
 Bicillinum-5 644
 BiCNU 839
 Bicotrim 685
 Bidop 270
 Bificolium 464
 Bifidumbacterin 464
 Bifidumbacterin forte 464
 Biform 464
 Bifilisum 464
 Bifosin 705
 Biltricide 766
 Bilumide 881
 Binafin 711
 Bioclate 352
 Bioflorum 464
 Bioparox 422
 Biosulin 30/70 580
 Biosulin N 579
 Biosulin R 578
 Biotrakson 655
 Biprol 270
 Bisacodyl 449
 Biseptol 685
 Bisocard 270
 Bisogamma 270
 Bisolvon 409
 Bisoprolol 270
 Blastocarb 841
 Blenamax 856
 Bleocin 856
 Bleomycetin 856
 Blocacid 436
 Blocalcin 277
 Blockadren 268
 Blocordil 285
 Bonaphthonum 722, 920
 Bondronat 606
 Bonefos 607
 Bonifen 26
 Bonine 110
 Bonviva 606
 Boric acid 918
 Botox 145
 Bramitob 663
 Bravegyl 383
 Breinal 137
 Brentiale forte 480
 Brevibloc 271
 Bricanyl 399, 507
 Brietal 158
 Brifeseptol 685
 Brilid 671
 Brinerdin 301
 Brizoline 373
 Bromcamphora 43
 Bromergon 119, 554
 Bromhexin 409
 Bromocriptin 119, 554
 Broncho-munal 783
 Bronchobos 409
 Broncholytin 415
 Bronchosan 409
 Bronchotylum 409
 Bronchocin 415
 Broncipro 666
 Bronkatar 409
 Brotinum 419
 Brozaar 289
 Brufen 26
 Brulamycin 663
 Brustan 16
 Bubil 907
 Bubo-Coc 771
 Bubo-M 771
 Budenofalk 471
 Budesonid 392
 Buphenox 213
 Bupicaine 175
 Bupranal 9
 Buprenorphine 9
 Burana 26
 Buscopan 34
 Buserelin 553, 880
 Buserelin-depot 880
 Busilvex 837
 Buspar 55
 Butadion 33
 Butaminophen 920
 Butorphanol 8
 Byetta 590
- ## C
- Caduet 280
 Caelyx 853
 Caffetaminum 40
 Caffetin 6
 Calcchek 280
 Calcigard 278
 Calcii dobesilas 308
 Calcitrin 603
 Calcium chloride 191
 Calcium folinat 889
 Calcium gluconate 191
 Calciumfolinate 889
 Calcivid 599
 Calmpose 52
 Calpol 14
 Calumid 881
 Calypsol 163
 Camethonum 426
 Campath 875
 Camphomenum 426
 Campto 861
 Camptotecan 861
 Cancidas 712
 Candesar 289
 Candesar H 301
 Candibene 530, 705
 Candibiotic 420
 Candid 530
 Candid B 705
 Candid V6 530
 Candiderm 897
 Canephron N 504
 Canesten 530, 705
 Canison 530, 705
 Capastat 695
 Capoten 285
 Capozide 300
 Capreostat 695
 Captopril 285
 Carbamazepin 92
 Carbapin 92
 Carbidopa and Levodopa-Teva 117
 Carbo activatus 460
 Carbo medicinalis 460
 Carbolong 461
 Carboplatin 841
 Cardene 279

CAR

- CardiASK 24
Cardigamma 273
Cardil 277
Cardilopin 280
Cardiodaron 252
Cardiomagnyl 24
Cardionate 240
Cardiopirin 24
Cardiostatin 315
Cardioxan 890
Cardivas 273
Cardura 262, 491
Carnitene 624
Carsil 480
Carvedilol 273
Carveland 273
Carvidil 273
Carzepine 92
Casodex 881
Casolin 497
Cassadan 54
Catalin 933
Catapresan 292
Catenol 270
Caverject 496
Cavinton 130
CCNU 839
Cebanex 657
Ceclor 652
Cedax 654
CeeNU 839
Cefabolum 654
Cefaclen 650
Cefaclor 652
Cefalexin 650
Cefalotinum 651
Cefamabol 653
Cefamed 655
Cefamezin 651
Cefantral 654
Cefasolin 651
Cefat 653
Cefaxon 655
Cefepim 657
Cefezol 651
Ceficare 655
Cefobid 656
Cefocin 654
Cefoperabol 656
Cefoperus 656
Cefoprid 651
Cefotaxime 654
Cefson 655
Ceftazidime 656
Ceftidin 656
Ceftriaxol 655
Ceftriaxon 655
Cefurabolum 652
Cefuroxim 652
Cefurus 652
Cefzid 656
Cefzolin 651
Celanidum 223
Celebrex 31
Celederm 893
Celederm with gentamycin 897
Celestoderm V 893
Celestoderm V with garamycin 897
Celestone 571
Celiprol 274
Cellcept 801
Cepodem 654
Ceprova 666
Cerebrolysin 133
Cerucal 106
Ceruglan 106
Ceruloplasminum 362
Cervarix 776
Cetirinox 381
Cetrine 381
Cetrotide 562
Champix 142
Chenofalk 483
Chericof 371
Chingamine 756
Chinini 759
Chinotal 337
Chirocaine 176
Chloditanum 888
Chlorbutinum 835
Chloridinum 760
Chloropyramine 386
Chlorprothixen 81
Chlozepidum 53
Cholagol 484
Cholenzim 484
Chondroart 613
Chondroitin sulfate 612
Chondrolonum 612
Chondromed 612
Chondrosamine 612
Chondroxidum 612
Chonsurid 612
Chophytol 482
Choragon 560
Ciclosporin 803
Cifran 666, 918
Cifran CT 667
Cilapenem 658
Ciloxan 917
Cimetidin 438
Cinarin 137
Cinnarizin 137
Ciplox 420, 666, 917
Cipralex 66
Cipramil 66
Ciprinol 666
Ciprobay 666
Ciprobid 666
Ciprofloxacin 666
Ciprolet 666, 917
Ciprolon 918
Cipromed 918
Ciprosun 666
Cisplatin 841
Citoplatin 841
Citoposide 863
Citramax 16
Citramonum 16
Citramonum P 16
Citrapar 16
Citripancek 16
Citrucel 448
Clafobrin 654
Claforan 654
Clarbact 671
Clargotil 380
Claridol 380
Clarifer 380
Clarinase 370
Clarisens 380
Claristine 380
Clarithrosin 671
Claritine 380
Clarosip 671
Clarotadin 380
Clarythromicin 671
Clemastin 383
Clenbuterol 398
Clexane 328
Climara 542
Climen 540
Clindacin 531
Clindamycin 664
Clinoril 28
Clivarin 328
Clofranil 61
Clomid 557
Clonazepam 97
Clopamide 211
Clophelinum 292, 926
Clopilot 338
Clopixon 77
Clostilbegyt 557
Clotrimazol 530
Clotrimazole 705
Co-Aprovel 301
Co-Diovan 301
Co-Renitec 300
Coaxil 69
Cocarnit 623
Codelac 414
Codipront 414
Cofan instant 15
Coffedon 15
Coffetaminum 40
Coficil plus 16
Cognex 127
Cognitiv 122
Colazide 470
Colbiocin 918
Colchicum-dispert 614
Coldact 370
Coldact flu plus 369
Coldaur 370
Coldran 369
Coldrex 369
Coldrex Broncho 406
Colecalciferocaps 601
Colibacterinum 464
Colistin 681
Combivent 405
Combivir 733
Combutol 693
Comtan 124

CON

- Concor 270
 Condylin 908
 Consupren 803
 Contemamol 87
 Contraceptinum T 529
 Controloc 434
 Contrykal 350
 Convulex 91
 Convulsofin 91
 Copaxone 149
 Corbis 270
 Cordafen 278
 Cordaflex 278
 Cordaron 252
 Cordinorm 270
 Cordipin 278
 Corgard 267
 Corglycon 221
 Corinfar 278
 Coriol 273
 Corlopam 305
 Cormagnesin 192, 508
 Corneregel 934
 Coronal 270
 Corpril 287
 Cortef 568
 Cortexinum 132
 Cortineff 564
 Corvaldin 44
 Corvalol 44
 Corvamin 237
 Corvaton 237
 Corvert 247
 Corvitin 239
 Corvitol 269
 Cosmegen 851
 Cosmofer 357
 Cosopt 923
 Cotrimol 685
 Coverex 286
 Coxerin 695
 Cozaar 289
 Crestor 316
 Crixivan 740
 Cromogen 393
 Cromoglin 377, 393, 914
 Cromohexal 377, 393, 914
 Cromosol 377
 Cropoz 393
 Crystepin 301
 Cubicin 679
 Cuprenil 940
 Curam 647
 Curantyl 337
 Curiosin 910
 Curosurf 417
 Cusicrom 914
 Cusimolol 924
 Cutivate 894
 Cyanocobalaminum 358
 Cyclo 3 fort 309
 Cyclo-Progynova 540
 Cyclodol 124
 Cycloferonum 800
 Cyclomed 930
 Cyclophosphamide 835
 Cyclophosphan 835
 Cycloplatin 841
 Cycloral 803
 Cycloserine 695
 Cyclotal 546, 886
 Cyclovir 719
 Cycloviral 719
 Cyklocapron 346
 Cymbalta 69
 Cymevene 725
 Cynt 295
 Cytarabine 849
 Cytoblastin 857
 Cytocristin 858
 Cytoflavin 623
 Cytogem 848
 Cytosar 849
 Cytostadin 849
 Cytotec 439
 Cytotect 778
 Cytoxan 835
- D**
- D-Panthenol 910
 d4T 736
 Dacarbazin 837
 Daivobet 900
 Daivonex 900
 Daktarin 705
 Dalacin 531
 Dalacin C 664
 Dalacin T 896
 Daleron 14
 Daleron COLD 3 369
 Dalfaz 490
 Dalmane 46
 Danol 551
 Danoval 551
 Dantrium 144
 Daonil 585
 Dapril 288
 Dapsone 697
 Daraprim 760
 Dardum 656
 Daunorubicin 852
 Daunoxome 852
 Dazolic 683
 DDAVP 573
 ddC 738
 ddl 737
 DDS 697
 De-Nol 440
 Debridat 445
 Deca-Derabolin 564
 Decapeptyl 554, 881
 Decaris 764, 786, 874
 Delagil 619, 756
 Demadex 213
 Denerel 387
 Depakine 91
 Depifrin 926
 Depine E 278
 Depo-medrol 570
 Depo-provera 523, 546, 886
 Deponit 237
 Depostat 885
 Depral 82
 Deprenon 66
 Deprex 66
 Deprexetin 66
 Deprim 70
 Derinat 366, 537, 624, 785, 910
 Dermaraef 895
 Dermazin 897
 Dermestril 542
 Dermovate 893
 Desferal 937
 Detralex 309
 Detrunorm 488
 Detrusitol 488
 Dexam-gentamicin 919
 Dexalgin 28
 Dexamed 571
 Dexamethasone 571, 912
 Dexapos 912
 Dexason 571
 Dexaven 571
 Dexona 420, 571, 919
 Dexpanthenol 910
 Dextrafer 357
 Dextran 184
 Dextran-70, -75 184
 DGC Continus 7
 Di-gel 430
 Diab-norm 589
 Diabefarm 587
 Diabeton 586
 Diabinax 587
 Diabrezide 587
 Diacarb 214
 Diacordin 277
 Dianormet 588
 Diapam 52
 Diara 455
 Diastat 457
 Diatika 587
 Diazem 277
 Diazepam 52, 158
 Diazepex 52, 158
 Diazolin 383
 Dibazol 298
 Dicainum 931
 Diclet 445
 Dichlothiazide 210
 Diclac 25
 Diclo-F 913
 Diclobene 25, 32
 Dicloberl 25
 Diclofen 25
 Diclofenac 25, 32
 Diclofenac-long 913
 Diclofenacol 32
 Diclogen 25, 32, 913
 Diclomax 25
 Diclomelan 25
 Diclonac 25
 Diclonat 25
 Diclopol 25

DIC

- Dicloran 25, 32
 Diclovitum 25
 Differin 905
 Diflazon 707
 Diflox 707
 Diflucan 707
 Digan 31
 Digestal 476
 Digoxin 223
 Dihydergot 39
 Dihydrotachysterol 601
 Dilasidom 237
 Dilatrend 273
 Dilcardia 277
 Dilcem 277
 Diltazem 277
 Diltiazem 277
 Dimebone 381
 Dimedrolum 382
 Diovan 289
 Dioxidin 421, 422, 424
 Dipentum 469
 Dipheninum 95
 Diphereline 554, 881
 Dipidolor 6
 Dipiridamol 337
 Diprivan 164
 Diprogent 897
 Dipromal 91
 Diprosalic 893
 Diprospan 571
 Diroton 288
 Disflatyl 453
 Disulfiram 139
 Ditamin 39
 Ditec 405
 Dithyllinum 167
 Diuver 213
 Divigel 542
 Divina 540
 Divitren 540
 Dlianos 373
 Dobutamine 228
 Dobutrex 228
 Docetaxel 859
 Docetera 859
 Dolac 17
 Dolgit 32
 Domperamol 36
 Dona 611
 Donalgin 28
 Donormyl 48
 Dopamine 228
 Dopegyt 294
 Dophamin 228
 Dopmin 228
 Doppelherz-vitalotonic 42
 Doramycin 672
 Doriprex 658
 Dormicum 46, 159
 Dormiplant 42
 Dostinex 555
 Doxal 675
 Doxazosin 262, 491
 Doxepin 61
 Doxilek 308
 Doxium 308
 Doxorubicin 853
 Doxorubiferum 853
 Doxycyclin 675
 DPPC 418
 Dr. Theiss anti-fluenza drops 784
 Dr. Theiss extract echinacea 784
 Dr. Theiss nose spray 373
 Dr. Theiss tinctura echinacea 783
 Dramina 110
 Driptane 488
 Droperidol 152
 Drotaverin 35
 Droverine 35
 DT Vax 770
 DTIC 837
 Duellin 117
 Dulcolax 449
 Duo-septol 685
 Duotrav 923
 Duphalac 451
 Duphaston 546
 Durogesic 5
 Duspatalin 444
 Dvaseptol 685
 Dynastat 19
 Dynepo 362
 Dysport 145
 Dyvonex 900
- E**
- Ebermin 909
 Ecalin 530, 705
 Ecalta 712
 Echinacea Hexal 784
 Echingin 784
 Eclaran 904
 Ecodax 705
 Ecox 693
 Edecrin 214
 Edicin 677
 Ednyt 285
 Edronax 69
 Efectin 68
 Efferalgan 14
 Efflumidex 913
 Effox 236
 Efisol 424
 Efloran 682
 Egilok 269
 Eglonil 82
 Elbona 611
 Elcar 624
 Elenium 53
 Elidel 894
 Eliwel 60
 Elocom 893
 Elocom S 893
 Eloxatine 842
 Elpezam 53
 Emadine 915
 EMB-Fatol 400 693
 Emetset 112
 Emetini hydrochloridum 754
 Emetron 112
 Eminase 323
 Emla 175
 Emoclot DI 352
 Emosint 573
 Emoxipine 625, 935
 Emtriva 740
 Emzok 269
 Enablex 488
 Enalapril 285
 Enalapril H 300
 Enalapril HL 300
 Enam 285
 Enam H 300
 Enap 285
 Enap H 300
 Enap HL 300
 Enapril 285
 Enarenal 285
 Enazil 285
 Enbrel 622
 Encephabol 136
 Encepur 776
 EnceVir 775
 Encorate 91
 Endobulin 780
 Endotelon 311
 Endoxan 835
 Endur-acin 319
 Engerix B 769
 Entegnin 461
 Enterofuryl 458
 Enterol 463
 Enterosgelum 462
 Entocort 471
 Envas 285
 Envipril 285
 Enzaprost F 513
 Enzix 300
 Enzystal 476
 Ephact 371
 Ephact plus 370
 Ephedrini 231, 400
 Epicur 434
 Epigen intimo 534
 Epilem 854
 Epirubicin 854
 Episindan 854
 Epivir 738
 Epocelin 656
 Epokrin 361
 Eprex 360
 Epzicom 733
 Equoral 803
 Erason 29, 33
 Erbitux 878
 Ercefuril 458
 Eremfat 691
 Erespal 387
 Ergocalciferolum 601
 Erhystostimum 362
 Ermytal 476
 Erolin 381
 Ervevax 771

- Eryfluid 896
 Erynitum 237
 Erythromycin 670, 918
 Escapelle 521
 Escazine 80
 Esmeron 170
 Esocare 434
 Espa-lipon 624
 Esperal 139
 Espumisan 453
 Essentiale N 480
 Essliver 480
 Essliver forte 480
 Estazolam 46
 Estifan 784
 Estracyt 871
 Estraderm 542
 Estradiol valerat 542, 885
 Estradurin 884
 Estrofem 542, 885
 Estrokad 542
 Estulic 295
 Etalpa 602
 Etamsylatum 347
 Ethambutol 693
 Ethionamide 694
 Ethomid 694
 Ethrane 155
 Ethyol 890
 Etiposide 863
 Etogel 33
 Etyphenac 25
 Eucalyptus-M 427
 Eucreas 592
 Euglucon 585
 Eunocin 46
 Euphillinum 402
 Euthyrox 595
 Euvax 769
 Evista 610
 Evra 520
 Ewetrex 843
 Exedrin 16
 Exelder 705
 Exelon 127
 Exforge 301
 Exifin 711
 Exoderil 712
 Exomuc 408
 Exorum 842
 Exosurf Neonatal 418
 Extencillin 643
 Extraza 887
 Exubera 583
- F**
- Factive 669
 Falimint 427
 Famocid 436
 Famonit 436
 Famosan 436
 Famotidine 436
 Famvir 721
 Fansidar 761
 Fareston 883
 Farial 373
 Faringosept 424
 Farmazolinum 373
 Farmorubicin 854
 Fasigyn 683
 Faslodex 884
 Fastum 33
 Fasturtec 616
 Fazin 374
 Feiba TIM 4 Immuno 354
 Feldoral 29
 Felodip 281
 Feloran 25, 32
 Femara 887
 Femoston 540
 Fenamon 278
 Fenazide 689
 Fenigidine 278
 Fenistil 382
 Fenistil Pencivir 721
 Fentanyl 5, 161
 Fenules 356
 Ferestal 476
 Ferlatum 356
 Ferretab comp. 356
 Ferro-folgamma 356
 Ferro-gradumet 356
 Ferrogradumet 356
 Ferronal 356
 Ferroplectum 356
 Ferroplex 356
 Ferrum lek 356, 357
 Fervex 370
 Fervex chesty cold 410
 Fervex dry cough 416
 Fervex nasal spray 374
 Fervex sore throat 425
 Festal 476
 Fevarin 66
 FiberCon 448
 Fibro-Vein 311
 Filtrum 461
 Finalgel 33
 Finast 492
 Finlepsin 92
 Finoptin 276
 Fitosept 427
 Fitostimuline 537, 910
 Fivoflu 846
 Flagyl 682
 Flavamed 410
 Flecainide 252
 Flegamin 409
 Flemoxyn Solutab 645
 Flexen 27, 33
 Flexid 668
 Flexital 337
 Flixonase 377
 Flixotid 392
 Flolid 31
 Flonivin BS 465
 Floracyd 668
 Florin forte 465
 Flosteron 571
 Floxal 917
 Floxet 66
 Fluanxol 80
 Fluarix 775
 Flucinar 894
 Flucinom 882
 Flucoldex 370
 Flucon 913
 Fluconazole 707
 Flucoral 707
 Flucostat 707
 Fludara 850
 Fludarabel 850
 Fluditec 409
 Fluifort 409
 Fluimucil 408
 Fluimucil-antibiotic IT 409
 Flukas 707
 Flumicon 707
 Flunaf 66
 Fluorescit 932
 Fluorouracil 846
 Fluoxetin 66
 Fluoxicare 66
 Flutamid 881
 Flutaplex 881
 Fluval 66
 Fluvet 894
 Fluxonil 66
 Focusin 490
 Foradil 398
 Forane 156
 Forcan 708
 Forcef 655
 Forcox 687
 Foridons 281
 Forlax 452
 Formin 588
 Forsteo 603
 Fortalgin 24
 Fortalgin C 24
 Fortazim 655
 Fortoferin 656
 Fortrans 452
 Fortum 656
 Fosamax 605
 Fosavance 605
 Foscavir 726
 Fotil 923
 Fozide 300
 Fragmin 327
 Framex 66
 Fraxiparine 328
 Freederm tar 900
 Freederm zinc 901
 Fromilid 671
 Frontin 54
 Frugyl 882
 Frusene 218
 FSME-Bulin 776
 FSME-Immun Inject 776
 Ftorocort 894
 Fucicort 897

FUC

Fucidin 681, 896
 Fucidin G 898
 Fucithalamic 918
 Fugentin 421, 422
 Fuginal V 530
 Fulsed 159
 Fungazole 705
 Fungicip 530
 Funginoc 708
 Fungistab 708
 Fungizone 702
 Fungolon 708
 Fungoterbine 711
 Furacilin 421, 422, 425
 Furadoninum 501
 Furagin 502
 Furazolidon 502
 Furon 213
 Furosemid 213
 Fusidic acid 681
 Fusidinum-sodium 681
 Fuzeon 749
 Fytosid 863

G

Gabitril 104
 Gabreglobin 780
 Galavitum 785
 Galvus 590
 Ganaton 444
 Garamycin 917
 Garasone 420, 919
 Gardasil 776
 Gascon drop 453
 Gastal 429
 Gastracid 429
 Gastril 438
 Gastropharm 430
 Gastrosidin 436
 Gastrosolum 433
 Gastrozem 438
 Gastrozepin 438
 Gatinova 668
 Gatispan 668
 Gefal 429
 Gelatinol 187
 Gelofusine 187
 Gelusil 429
 Gemase 932
 Gemeprost 514
 Gemzar 848
 Genotropin 572
 Gensulin M 30 580
 Gensulin N 579
 Gensulin R 578
 Gentamicin 662, 917
 Gentrin 184
 Gepatosan 482
 Gerimax Ginseng 941
 Gestid 429
 Gewadal 15
 Gidazepamum 54
 Gilemal 585
 Gincor procto 473

Gioxysen 897
 Glaucin 412
 Glautam 924
 Glauvent 412
 Glaxenna 450
 Glevo 668
 Gliatilin 135
 Glibamide 585
 Glibenclamid 585
 Glibenese retard 587
 Glibetic 587
 Glibomet 592
 Gliclazide 586
 Gliadiab 586
 Gliforminum 588
 Glivec 865
 GlucaGen 593
 Glucagon 593
 Glucantim 755
 Glucobay 591
 Glucocare 585
 Glucomet 588
 Glucomol 924
 Glucophage 588
 Glucored forte 592
 Glucosamine Sulfate 750 611
 Glucotrol 587
 Glucovance 592
 Glurenorm 586
 Glurifor 691
 Glutoxim 786
 Glycinum 132
 Glycodin 415
 Glyprid 587
 Gnadion 376
 Gonadotrophin chorionic for injections 560
 Gonal F 558
 Gopten 287
 Gordox 349
 Gossypolum 723
 Gramurin 500
 Grandaxin 54
 Granocyte 364
 Grippex 369
 Grippferon 718
 Grippol 774
 Griseofulvin 713
 Groprinosin 786
 Gutron 232
 Guttalax 449
 Gynalgin 532
 Gynecotex 528
 Gynepriston 521
 Gynesol 7 530
 Gynestril 514
 Gynipral 507
 Gyno-daktarin 530
 Gyno-tardyferon 356
 Gyno-travogen 530
 Gynodian depot 540
 Gynofilm 529
 Gynofort 530
 Gyralblock 667

H

H-B-Vax II 769
 Haemoclin SDH 352
 Haemofer 356
 Haemohes 187
 HAES-steril 187
 Halazolin 373
 Halcion 46
 Halidor 35
 Halixol 410
 Haloperidol 76
 Haloprilum 76
 Halothane 155
 Halset 425
 Hamunex 780
 Hartil 287
 Hartil D 300
 Havrix 773
 Hay-crom 914
 Heberbiovac HB 769
 Heberon alpha R 796
 Heferol 356
 Helarium hypericum 70
 Helepinum 724
 Helex 54
 Helicid-20 433
 Helixate FS 352
 Helmintox 765
 Hemabate 513
 Hemeran 332
 Heminevrin 49
 Hemofil M 352
 Hemomycin 672
 HEP-A-in-VAC 773
 Hepa-Merz 478
 Heparin 324
 Heparoid 332
 Hepasol A 478
 Hepatect 773
 Hepatil 478
 Hepatofalk 481
 Hepatrombin 332
 Hepatrombin G 473
 Hepsera 728
 Heptor 479
 Heptral 479
 Herbion Ginseng 941
 Herceptin 877
 Herpevirum 719
 Herpferon 720
 Hespan 186
 Heviran 719
 Hexadreps 424
 Hexalen 868
 Hexamethylen-tetraminum 503
 Hexamidin 100
 Hexaspray 424
 Hexicon 536
 Hexoral 424
 Hiberix 778
 Hiconcil 645
 Hiporaminum 716
 Histac 437
 Histafen 385

Histaglobulin 782
 Histimet 375, 914
 Histochem 242, 935
 Histodil 438
 Hivid 738
 Hizone 655
 HL-Cold 24
 Holetar 315
 Holoxan 836
 Hotemin 29, 33
 Humalog 579
 Humalog Mix 25 580
 Humatrope 572
 Humira 621
 Humulin M3 580
 Humulin NPH 579
 Hycamtin 862
 Hydrea 851
 Hydrochlorthiazide 210
 Hydrocortison 568, 893, 912
 Hydroxiethyl starch 186
 Hydroxocobalamin 358
 Hydroxycarbamide 851
 Hydroxyurea 851
 Hydroxyzin 55
 Hygroton 211
 Hylac forte 463
 HyperHAES 186
 Hyperprost 490
 Hypnogen 47
 Hypnomidate 165
 Hypoten 270
 Hypothiazid 210
 Hypoxenum 625
 Hysaar 301
 Hytrin 263, 491

I

Ibuclin 16
 Ibuprofen 26
 Ibutrin 336
 Ibutop 32
 Ideos 599
 Ifenec 530
 Ificef 655
 Ificipro 666
 Ifiral 377, 393, 914
 Ifizol 651
 IG VENA NIV 780
 Ikorel 282
 Ilomedin 291
 Imex 896
 Imidil 530, 705
 Imigran 38
 Immunol 784
 Immunate 352
 Immunine 353
 Immunoglobulin 781
 Immunomaxe 784
 Immunorm 784
 Immunovenin 780
 Imodium 455
 Imodium plus 456
 Imogam Rabies 772
 Imoper 451

Imovan 48
 Imovax DT Adult 770
 Imovax Polio 770
 Imudon 783
 Imunital 784
 Immunofan 786
 Immunorix 787
 Imuran 801
 Imuron-vac 874
 Increlex 572
 Indap 211
 Indapen 211
 Indapres 211
 Indipam 211
 Indivina 540
 Indobene 28, 32
 Indocollure 913
 Indometacin 28, 32
 Indomin 28
 Indovasin 310
 Inegy 319
 Infagel 793
 Infanrix 770
 Influvac 775
 Infukoll HES 187
 Ingaron 798
 Ingitrium 350
 INH 689
 Inhacort 392
 Inhalyptum 426
 Inhibace 286
 Innogep 328
 Innohep 328
 Inocain 931
 Inspira 216
 Instenon 131
 Insulin longum SMC 580
 Insulin semilongum SMC 580
 Insulin ultralongum SMC 580
 Insuman basal GT 579
 Insuman comb 25 GT 580
 Insuman rapid GT 578
 Insuran NPH 579
 Insuran R 578
 Intal 393
 Intaxel 860
 Integrilin 343
 Interferonium humanum
 leucocyticum 718, 789
 Intraglobin 780
 Intralipid 201
 Intron-A 794
 Invanz 658
 Invirase 743
 Invoril 285
 Iodomarin 596
 Iodosept 535
 Iodovidon 535
 Iodoxid 535
 Ipertrofan 40 493
 Ipolipid 317
 Ipravent 403
 Iralgesic 16
 Iressa 863
 Irifrin 930

Irinotecan 861
 Iriten 861
 Irnocam 861
 IRS-19 783
 Irunin 706
 Iruxol 896
 Iruzid 300
 Iso Mack 235
 Iso Mack Retard 236
 Iso Mack Spray 235
 Isocomb 686
 Isodinit 236
 Isofra 422
 Isoket 235, 236, 237
 Isolong 236
 Isoniazid 689
 Isopask 689
 Isoprinolin 786
 Isoptin 276
 Isopto-atropine 929
 Isopto-carbachol 925
 Isopto-carpine 925
 Isosorb 236
 Isosorbide dinitrate 236
 Isosorbide mononitrate 236
 Isozid 689
 Itax 907
 Itraconazole 706
 Itrazole 706
 Ivadal 47
 Ixel 65

J

Januvia 590
 Jenamazol 530
 Jodbalance 596
 Jodthyrox 595
 Joset 415
 Jumex 122

K

Kabiven 202
 Kaletra 745
 Kalii orotas 624
 Kalium iodid 596
 Kalium-Magnesium Asparaginat 193
 Kalpiren 285
 Kalymin 148, 486
 Kamiren 262, 491
 Kanamycini sulfas 692
 Kapocin 695
 Kardiket 236
 Kardix 236
 Kardonit 236
 Kasnol 415
 Katadolon 12
 Kefadim 655
 Kefzol 651
 Kemocarb 841
 Kemoplat 840
 Kenacort 570
 Kenalog 570
 Kepivance 891

KEP

- Keppra 101
 Kestine 381
 Ketalar 163
 Ketalgin 17
 Ketamine 163
 Ketanov 17
 Ketasma 387
 Ketek 673
 Ketocef 652
 Ketonal 27, 33
 Kotorol 18
 Ketotifen 387
 Kinedryl 111
 Kinidin Durules 256
 Kipferon 797
 Kirin 680
 Klabax 671
 Klacid 671
 Klamotar 647
 Klarexid 671
 Klaricare 671
 Klenzit 905
 Klenzit-C 905
 Klerimed 671
 Klimicin 664
 Klimodien 540
 Klimonorm 540
 Kliogest 540
 Klion 682
 Klion D 532
 Klofit 557
 Klomifen 557
 Klosterfrau Melisana 42
 Ko-trimoxazol 685
 Kogenate 352
 Kogenate FS 352
 Kondronova 612
 Kornam 263, 491
 Kreon 475
 Ksenakvin 692
 Kytril 111
- L**
- L-Thyroxin 595
 L-PAM 834
 Lacipil 281
 Lacrisifi 936
 Lacrisin 936
 Lacrisyn 936
 Lactobacterinum 465
 Lactofiltrum 461
 Ladasten 941
 Ladisan 63
 Laennec 481
 Laevomycesin 421, 679, 896, 918
 Lamictal 94
 Lamifast 711
 Laminisil 711
 Lamisil 711
 Lamiter 711
 Lamitor 94
 Lamolep 94
 Lamotrix 94
 Lamprene 697
- Lancid 434
 Lansophedum 434
 Lansoptol 434
 Lantus 579
 Lanvis 846
 Lanzap 434
 Laremid 455
 Largactil 81
 Lariam 759
 Larypront 424
 Lasilactone 218
 Lasix 213
 Laslonvita 686
 Lasolvan 410
 Lastet 863
 Laticort 893
 Latran 112
 Laxacodyl 449
 Laxygal 449
 Lecedil 436
 Lecrolyn 914
 Ledermycin 218
 Leflobact 668
 Lefokcin 668
 Legalon 480
 Lekoptin 276
 Lemod 570
 Lendacin 655
 Lendormin 46
 Leponex 84
 Leprotek 480
 Lerivon 63
 Lescol 316
 Letizen 381
 Letrotera 887
 Leucladin 849
 Leucogenum 366
 Leucomax 365
 Leucovorin 889
 Leukeran 835
 Leukinoferonum 789
 Levemir FlexPen 579
 Levemir Penfill 579
 Levitra 495
 Levofloxacin 668
 Levomecol 896
 Levophed 230
 Levopront 413
 Levorinum 702
 Levosin 896
 Levothyroxine sodium 595
 Lexiva 744
 Lexotan 54
 Libexin 413
 Libexin Muco 409
 Liclav 647
 Licopid 787
 Lidevine 139
 Lidocain 174, 250
 Lifaxon 655
 Lifferon 796
 Lignocaine 174, 250
 Lincocel 896
 Lincomycin 664, 896
 Lindaxa 626
- Lindron 605
 Linex 465
 Linimentum Naphthalani liquidi 901
 Lioresal 143
 Lioton 1000 332
 Lipanor 317
 Lipanthyl 317
 Lipofundin MCT/LCT 201
 Lipostat 315
 Lipovenos 201
 Liprazid 300
 Lipril 288
 Liprimar 315
 Liprox 315
 Lisinopril 288
 Lisinoton 288
 Lisoretic 300
 Lisoril 288
 Litril 288
 Litagra 495
 Lithii carbonas 87
 Lithii oxybutiras 87
 Liv 52 481
 Livial 548
 Locacid 905
 Locacorten 894
 Loceryl 714
 Locferon 921
 Locoid 893
 Lodoz 299
 Lofox 692, 917
 Logimax 299
 Lokren 270
 Lomac 433
 Lomecomb 687
 Lomeflox 692
 Lomefloxacin 692
 Lomflox 692
 Lomilan 380
 Lomir 280
 Lomustine medac 839
 Longaceph 655
 Longasteril-40 185
 Longasteril-70 184
 Lopedium 455
 Loperamid 455
 Lopirel 338
 Lorabid 653
 Lorafen 53
 Lorane 370
 Loratine 381
 Loridin 381
 Lorinden A 894
 Lorista 290
 Lorista H 301
 Lorista HD 301
 Losec 433
 Lotemax 912
 Lotensin 286
 Lotronex 446
 Lovachol 315
 Lovasterol 315
 Loxapac 78
 Loxof 668
 Loxon-400 667

Lozap 289
 Lozap plus 301
 Lucetam 128
 Lucrin depot 881
 Ludiomil 63
 Lumigan 928
 Lutrelef 561
 Luveris 559
 Ly-butol 693
 Lyforan 654
 Lykocin 695
 Lynamide 693
 Lyproquin 666
 Lyrica 104
 Lysolin 651
 Lysthenon 167

M

M-Eslon 4
 Maalox 429
 Mabron 11
 Mabthera 877
 MAC-PAS 696
 Maclevo 668
 Macmiror 502
 Macmiror complex 533
 Macox 691
 Macrodex 184
 Macropen 673
 Macrozide 693
 Madopar 117
 Mafusolum 194
 Magnagel 429
 Magnerot 625
 Magnesium sulfate 192, 508
 Majeptil 79
 Malarone 762
 Maloprim 761
 Maltofer 356, 357
 Mandol 653
 Maniglide 585
 Maninil 586
 Maninil 5 585
 Mannit 217
 Mannitol 217
 Marcaine 175
 Marinol 113
 Maverex 859
 Maxalt 38
 Maxaquin 692
 Maxicef 657
 Maxidex 912
 Maxigan 15
 Maxipim 657
 Maxitrit 919
 Maycor retard 236
 Mazepin 92
 Mebendazole 763
 Mebicar 57
 Mebix 57
 Medaxone 655
 Medazol 531
 Medifox 907
 Medocef 656
 Medociprin 666
 Medoclav 647
 Medoflucon 707
 Medomycin 675
 Medopred 569
 Medostatin 315
 Medovent 410
 Medovir 719
 Medrol 570
 Medroxyprogesterone 546, 886
 Mefoxin 653
 Megacare 646
 Megace 886
 Megaplex 886
 Megion 655
 Meglimid 587
 Megosinum 723
 Meldonium 240
 Melipramin 61
 Melleril 79
 Meloksam 31
 Melox 31
 Meloxipol 31
 Membranulae ophtalmicae cum
 Kanamycino 917
 Mencevax ACWY 776
 Mengivac 776
 Menogon 560
 Meprotan 56
 Mercaptopurinum 845
 Mercazolil 596
 Meridia 626
 Merlit 53
 Meronem 658
 Meropenabol 658
 Meropenem 658
 Mesacol 468
 Mesatonum 231
 Mesulid 31
 Metaglip 592
 Metalyse 323
 Metamax 240
 Metamizole 17
 Metaxaz 309
 Meteospasmyl 444
 Metfogamma 588
 Metformin 588
 Methacinum 152
 Methionin 625
 Methotrexate 843
 Methylergobrevin 511
 Methylergometrine 511
 Methyluracilum 367
 Metindol 28, 32
 Metizol 596
 Metocard 269
 Metoclopramid 106
 Metoject 843
 Metoprolol 269
 Metrodin HP 558
 Metrogyl 531, 682, 896
 Metronidazole 682, 896
 Metrovagin 531
 Metrovit 531
 Metypred 570
 Mevacor 315
 Mexicor 242
 Mexidol 625
 Mexitil 251
 Mezapam 54
 Mezym-forte 475
 Miacalcic 603
 Micardis 290
 Micardis plus 301
 Micoflucan 707
 Micotrox 706
 Microfollin forte 543, 885
 Microsorb P 461
 Midantan 118, 716
 Mifegyne 514
 Mifepriston-72 521
 MigraMax 36
 Migrenol 15
 Mildronate 240
 Milrinone 224
 Miltaq 253
 Mimpara 609
 Minirin 573
 Minitran 237
 Mirapex 120
 Mircera 362
 Mitomycin-C 857
 Mitotax 860
 Mitoxantrone 855
 Mivacron 168
 Mixtard 30 HM Penfill 580
 MMR II 771
 Modecate 81
 Modegelum 188
 Moditen 81
 Moducren 299
 Moduretic 218
 Moex 287
 Momate 893
 MonafraM 340
 Monarc-M 352
 Monisid 236
 Monisol 236
 Mono Mack 236
 Monocaps 236
 Monocinique 236
 Monoinsulin HR 578
 Monopril 287
 Monosan 236
 Monosuinsulin MC 579
 Montevizin 916
 Monural 501
 Moradol 8
 Morphin 4
 Motilium 108
 Movalis 31
 Movigip 655
 Movoperiz 656
 MST Continus 4
 MTX 843
 Mucaltin 407
 Mucocare 409
 Mucodex 415

MUC

Mucodyn 409
 Mucofalk 448
 Mucopront 409
 Mucosat 612
 Mucosol 409
 Muscuron 170
 Mustaphoran 840
 Mutamycin 857
 Mycobutin 691
 Mycogal 530
 Mycomax 707
 Mucosolon 705
 Mycoson 705
 Mycospor 705
 Mycosyst 707
 Mycozoral 708
 Mydocalm 145
 Mydriacyl 929
 Mydrum 929
 Myfortic 802
 Myfungar 705
 Myleran 837
 Myocet 853
 Myocrisin 620
 Myolastan 145
 Myopril 285
 Myramistin 421, 422, 425
 Myrin 687
 Myrin P 687
 Mysoline 100

N

N-AC-Ratiopharm 408
 Nabilon 114
 Nacef 651
 Naclof 913
 Naclofen 25, 32
 Nakom 117
 Nalorex 141
 Naniprus 302
 Naphazoline 374
 Naphthyzin 374
 Naproxen 27
 Naramig 38
 Narcan 10
 Narcotan 155
 Naropin 176
 Nasacort 377
 Nasivin 374
 Nasobec 376
 Nasol 374
 Natalsidum 474
 Natreacor 225
 Natrii nucleinas 366
 Natrii thiosulfas 939
 Natulan 870
 Navelbine 859
 Navoban 112
 Naxogin 753
 Nazol baby 374
 Nazol kids 374
 Nazonex 377
 Nebalgan 15
 Nebcin 663
 Nebicard 271
 Nebido 549
 Nebilet 271
 Negaflox 667
 Negram 500
 Negrustin 70
 Neiromidinum 136
 Nemestran 550
 Nemocid 765
 Nemotan 137
 Nemozole 764
 Neo-codion 412
 Neo-penotran 532
 Neo-theophrinum 404
 Neoderm 898
 Neointestopan 456
 Neomigran 39
 Neomycini 663
 Neotigason 901
 Neoton 240
 Neotussin 415
 Neovir 799
 Nervoflux 42
 Nesacain 173
 Netromycine 662
 Neulastim 364
 Neuleptil 78
 Neumega 367
 Neupogen 364
 NeuroBloc 146
 Neurol 54
 Neurontin 103
 Nevigramon 500
 Nexavar 867
 Nexium 434
 Nibentan 248
 Nicardia 278
 Nicergoline 131
 Nicospan 35
 Nicotinic acid 318
 Nifadil 278
 Nifecard 278
 Nifedex 278
 Nifedipin 278
 Nifehexal 278
 Nifelat 278
 Nificard 278
 Niflugel 33
 Nifluril 28
 Niftolid 881
 Nifuroxazide 457
 Nigepanum 473
 Nikavir 737
 Nilogrin 131
 Nimbex 169
 Nimegesic 31
 Nimesil 31
 Nimesol 31
 Nimesulid 31
 Nimica 31
 Nimotop 137
 Nimulid 31
 Nipride 302
 Nirmin 235
 Nise 31, 33
 Nisopercuten 237
 Nitradisk 237
 Nitrazepam 46
 Nitrendipin 281
 Nitrest 47
 Nitro 235, 237
 Nitro Mack 235
 Nitro Mack Retard 236
 Nitro Pohl infus 235
 Nitro-dur 237
 Nitro-time 237
 Nitrocardin 236
 Nitrocor 237
 Nitrofungin 714
 Nitroglycerinum 236
 Nitrogranulolum 236
 Nitroject 235
 Nitrolingual-Spray 235
 Nitromint 235
 Nitrong forte 237
 Nitroprussid natrium 302
 Nitrosan 46
 Nitrosorbid 236
 Nitrospray-ICN 235
 Nitroxolinum 503
 Nittyfor 907
 Nivaquine 756
 Nix 907
 Nizavol 708
 Nizoral 708
 No-spa 35
 No-spalgin 7
 No-spasma 16
 Nobritem 54
 Nofung 707
 Nolicin 667
 Noliprel 300
 Nolvadex 882
 Nolvadex D 882
 Nonoxinol 529
 Noocetam 128
 Nootobril 128
 Nootropil 128
 Nopan 9
 Noradrenalin 230
 Norbactin 667
 Norcolut 547, 886
 Norcuron 170
 Norditropin 572
 Norfloxacin 668
 Norgalax 453
 Norilet 667
 Normase 451
 Normatens 301
 Normax 420, 667, 917
 Normazidol 68
 Normodipine 280
 Normodyne 272
 Normoglaucan 923
 Norplant 521
 Norprolac 556
 Norvasc 280
 Norvir 742
 Nosh-bra 35
 Novalgin 15

Novitropan 488
 Novo Mix 30 FlexPen 580
 Novo-Passit 42
 Novocain 173
 Novocainamide 254
 NovoFormin 588
 NovoMix 30 580
 Novonorm 588
 NovoRapid FlexPen 579
 NovoRapid Penfill 579
 NovoSeven 354
 Noxafil 710
 Nozacare 374
 Nozepam 53
 Nubain 9
 Nucleavir 721
 Nurofen 26
 Nurofen plus 7
 Nurofen stopcold 369
 Nutriflex 202
 Nuvaring 524
 Nyolol 924
 Nystatinum 530, 702

O

Obsidan 267
 Ocid 433
 Ocovidit 934
 Octagam 780
 Octanate 352
 Octanyne 353
 Octilia 916
 Octodiol 542
 Octreotid 575
 Ocumed 924
 Ocumol 924
 Ocupres-E 924
 Odeston 483
 Oestrogel 542
 Oflo 667
 Ofloxacin 667, 917
 Ofloxin 667
 Oframax 655
 Oftan catachrom 933
 Oftan dexamethasone 912
 Oftan dipivefrin 926
 Oftan idu 920
 Oftan pilocarpine 925
 Oftan timolol 924
 Oftaquis 917
 Oftensin 924
 Okacin 917
 OKI 424
 Oktidipin 281
 Oleanz 84
 Oleum hippophaes 473
 Olicard 40 retard 236
 Olynth 373
 Omacor 318
 Omefez 433
 Omegast 433
 Omegaven 202
 Omeprazole 433
 Omepral 433

Omez 433
 Omezol 433
 Omitox 433
 Omizac 433
 Omnadren 250 549
 Omnic 490
 Omnoponum 5
 Omsulosin 490
 Oncaspar 873
 Oncotrone 855
 Oncovertin-40 185
 Oncovertin-70 184
 Ondansetron 112
 Opacorden 253
 Opatanol 915
 Opcon A 915
 Operaz 656
 Ophtagel 936
 Ophthamo-septonex 918
 Ophthamoferon 922
 Optimol 924
 Orap 79
 Orasept 426
 Orelox 654
 Orfiril 91
 Orgalutran 562
 Orgametril 547, 886
 Orgasporin 803
 Orinol 370
 Oripriam 685
 Orisolin 651
 Oritaxim 654
 Orlobin 662
 Ornicetil 478
 Ornidazol-vero 683
 Orniona 532, 683
 Ornisid 532, 683
 Oronazol 708
 Ortofen 25, 32
 Ortofer 25, 32
 Orungal 706
 Orungamin 706
 Orunit 706
 Oruvail 27, 33
 Orvirem 715
 Orzid 655
 Osarbon 535
 Osarcidum 535
 Osmo-adalat 278
 Osmofundin 217
 Ospamox 645
 Ospen 643
 Ospexin 650
 Ostalon 605
 Osteogenon 611
 Osteomax 605
 Osteotab 605
 Otinum 420
 Otizol 420
 Otofa 420
 Otrivin 373
 Ovestin 542
 Ovitrelle 561
 Ovomin 350
 Oxacillin 644

Oxadol 19
 Oxaliplatin 842
 Oxamp 646
 Oxatera 842
 Oxazepam 53
 Oxidevit 602
 Oxis Turbuhaler 398
 Oxiten 29
 Oxodolin 211
 Oxodoline 211
 Oxoralen ultra 902
 Oxycobalamin 358
 Oxycort 898
 Oxylinium 56
 Oxymetazoline 374
 Oxyprogesteroni caproas 546
 Oxytocin 510

P

Pabal 511
 Paclitax 860
 Paclitaxel 860
 Paglupheral 99
 Painem 658
 Palin 500
 Palitrex 650
 Palmagel 429
 Paludrine 761
 Pamba 346
 Pamid 211
 Pamidronate medac 607
 Panadol 14
 Panadol extra 16
 Panavir 723
 Panclav 647
 Pancreatin 476
 Pancreoflat 476
 Panimun Bioral 803
 Panoxen 16
 Panthederma 910
 Panthenol 910
 Pantocrinum 942
 Panzim forte 475
 Panzinorm forte-N 475
 Panzytrat 476
 Papaverini hydrochloridi 35
 Papazolium 298
 Para plus 907
 Para-Aminosalicilate Sodium 696
 Paracet 14
 Paracetamol 14
 Paracodamol 7
 Paract 841
 Paramax 36
 Paraplatin 841
 Parascifen 16
 Parembal 473
 Pariet 434
 Parlazin 381
 Parlodel 119, 554
 Partusisten 507
 PAS-Fatol N 696
 Paser 696
 PASK 696
 Patentex Oval N 529

PAU

- Pausogest 540
Pavulon 170
Paxen 860
Paxil 65
Pectusinum 426
Pecilin 907
Pefloxacin 667
Pegasys 793
PegIntron 797
Pektrol 236
Pencrofton 514
Penicillin G 642
Penimax 495
Pentacarinat 754
Pentaglobin 781
Pentalgin 7
Pentaminum 306
Pentasa 468
Pentilin 337
Pentomer 337
Pentothal 158
Pentoxifyllin 337
Pentoxylum 367
Penzital 476
Pepfiz 454
Pepticum 433
Peptipac 442
Perfalgan 14
Perfan 224
Pergonal 560
Pergoveris 559
Perinorm 106
Peritol 386
Perlinganit 235
Permax 120
Permixon 492
Persantin 337
Persen 43
Peteha 694
Pharmaskin TGC 611
Pharmatex 528
Phenasal 764
Phenazepam 53
Phencarolum 385
Phenobarbitalum 47, 99
Phenobolin 564
Phenoxymethylpenicillin 643
Phentolamine 261
Phenylin 335
Pheresolum 908
Phezam 129
Phlebodia 600 308
Phosphalugel 429
Phosphoestrolum 884
Phthalazololum 458
Phthizoetham 687
Phthizopiram 687
Phthorafur 847
Physiomer 423
Physiotens 295
Phytorelax 43
Piascledin 300 614
Piclodorm 48
Pilocarpine 925
Pilogel 925
Pilotymol 924
Pimafucin 530, 702
Pimafucort 897
Pimidel 500
Pindac 282
Pinosol 423
Pioglar 590
Pioglit 589
Pipem 500
Piperazine 765
Pipolphen 384
Piportil 79
Pirocam 29
Pirox 29, 33
Piroxicam 29
Piroxifer 29
PK-Merz 118, 716
Plantex 445
Plaquenil 619, 756
Plasbumin 183
Plasma-Plex 183
Plasmotein 183
Platidiam 840
Platinol 841
Platyphillini hydrotartratis 34
Plavix 338
Plaxat 842
Plendil 281
Plevilox 668
Plivalgin 7
Plizil 65
Pneumo-23 779
Pofol 164
Polcortolon 570, 894
Polio Sabin Vero 770
Polocard 24
Polpressin 262, 491
Poludan 921
Polydanum 366
Polydexa 420
Polydexa with phenylephrine 422
Polyglucin 184
Polyglusol 184
Polygynax 533
Polyoxidonium 787
Polyphepanum 461
Polysorbium MP 461
Pomegara 607
Portal 66
Portalac 451
Posterisan 473
Postinor 521
Potenciale 495
Potentsagra 495
Povidone-Iodine 425, 535
Powercort 893
Pradaxa 329
Prasosin 262, 491
Praxilene 307
Precedex 163
Prednisol 569
Prednisolon 569, 894, 912
Prednisolon for injections 569
Predstatin 493
Preductal 239
Preductal MR 239
Pregnin 548
Pregnyl 560
Premarin 543, 885
Premella 540
Prenacid 912
Preatact 604
Preparation H 473
Prepidil 512
Presartan 290
Presinex 573
Prestarium 286
Prezista 747
Primacor 224
Primadophilus 465
Primadophilus for children 465
Primalan 384
Primaquine 758
Primolut-nor 547, 886
Prinorm 270
Priorix 771
Pritor 290
Probifor 465
Procain penicillin G 3 mega 644
Procipro 666
Procto-glyvenol 473
Proctosan 473
Proctosedyl 473
Prodep 66
Profinal 26
Profluzak 66
Progesteron 545
Prograf 806
Progynova 542, 885
Prohodol 14
Prohodol forte 7
Prolastin 419
Proleukin 788
Prolid 31
Promedolum 5
Pronicid 694
Pronoran 120
Propanorm 255
Propastad 255
Propazinum 79
Propodezum 426
Propofol 164
Proposol 426
Propranolol 267
Propycil 597
Proscar 492
Proserinum 147, 486
Prosidolum 5
Prospidinum 871
Prostamol uno 492
Prostaplant 492
Prostatilen 493
Prostawern urtica liquidum 492
Prostenongel 512
Prosterid 492
Prostin E₂ 512
Prostin F₂ alpha 513
Prosulpin 82
Protamin-insulinum HS 579
Protamin-insulinum SMC 580

Protamini sulfas 347
 Protaphane HM 579
 Protaphane HM Penfill 579
 Proteinum 183
 Prothiazine expectorant 415
 Protiocomb 687
 Protionamid 694
 Protomid 694
 Protopic 806
 Provera 546, 886
 Proxodolol 273, 924
 Proxophelinum 923
 Prozac 66
 Psorcutan 900
 Psoriderm 893
 Pulmicort 392
 Pulmozyme 410
 Puregon 559
 Puri-Nethol 845
 Purinol 615
 Purolose 324
 Pursennid 450
 Pylobact 442
 Pyracetam 128
 Pyrafat 693
 Pyrantel 765
 Pyrazidolum 68
 Pyrazinamide 693
 Pyzina 693

Q

Quadropril 287
 Quamatel 436
 Quaternidin 251
 Quinax 933
 Quintor 666

R

R-cin 691
 R-cinex 687
 R-cinex Z 687
 R-immun 803
 Rabipur 772
 Radedorm 46
 Radevit 910
 Rameval 43
 Ran-X 437
 Ranadol 16
 Ranigast 437
 Ranisan 437
 Ranitidin 437
 Ranitin 437
 Ranoprost 490
 Ranoxyl 645
 Ranselex 31
 Rantac 437
 Rapamune 805
 Rapiclav 647
 Rapifen 161
 Rapilysin 323
 Raptin 25
 Raptiva 903
 Rasilez 290

Rastocin 853
 RBflex 336
 Reaferonum 792
 Reaferonum EC 792
 Realdiron 795
 Reamberinum 195
 Rebetol 729
 Rebetron 727
 Rebif 798
 Reclid 587
 Recofol 164
 Recombinate 352
 Recormon 361
 Reflin 651
 Recludan 329
 Refortan 187
 Refortan N 187
 Reginicid 694
 Regitine 261
 Reglan 106
 Regulax 450
 Regulax Picosulfate 449
 Regulip 317
 Reladorm 46
 Relafen 28
 Relanium 52, 158
 Relaxon 48
 Relcer 429
 Relenza 717
 Relief 473
 Relpax 38
 Remantadin 715
 Remeron 63
 Remestyp 477
 Remicade 621
 Reminyl 127
 Renipril HT 300
 Renitec 285
 Rennie 430
 ReoPro 341
 Requip 121
 Reserpine 296
 Resorba 606
 Retabolil 564
 Retarpen 643
 Retasol 905
 Retavase 323
 Retin-A 905
 Retinalaminum 934
 Retinoic ointment 905
 Retrovir 735
 Revalgin 15
 Revex 10
 Revlimid 875
 Rewodina 25
 Rexetin 65
 Reyataz 746
 Rheogluman 185
 Rheomacrodex 185
 Rheopolyglucin 185
 Rheopyrin 29
 Rheumador 33
 Rheumon gel 33
 Rhinocort 376
 Rhinoprone 370

Rhinostop 373
 Rhinyl 422
 Rhumacare 25, 32
 Riamet 762
 Ribamidil 729
 Ribapeg 729
 Ribavirin 729
 Ribomunyl 783
 Riboxin 624
 Rifacin 691
 Rifacomb 687
 Rifacomb plus 687
 Rifampicin 691
 Rifater 687
 Rifinag 687
 Rilcapton 285
 Rileptid 85
 Rimpin 691
 Rimpin IPZ 687
 Rinasek 370
 Rinatec 375
 RiniCold 370
 Rinofluimucil 423
 Rinsulin NPH 579
 Rinsulin R 579
 Rinza 370
 Risdonal 85
 Rispaksole 85
 Rispen 85
 Rispolux 85
 Risset 85
 Ritalmex 251
 Ritmiodaron 253
 Rivotril 97
 Rivtagyl 383
 Roaccutane 905
 Robitussin 406, 411
 Rocaltrol 602
 Rocephin 655
 Roferon-A 790
 Rofil 31
 Roglit 590
 Rohypnol 46
 Roliten 488
 Romazulan 426
 Romesec 433
 Roncoleukinum 787
 Rondferrin 184
 Rosin 655
 Rouvax 771
 Rovacor 315
 Rovamycine 672
 Roxi-GM 671
 Roxihexal 671
 Roxithromycin 671
 Rubida 854
 Rubomycin 852
 Rudivax 771
 Rudotel 54
 Rulicin 671
 Rulid 671
 Rumalon 614
 Rumicoz 706
 Rusanum 783
 Rutacid 429
 Rytmonorm 255

SAB**S**

- Sab simplex 453
 Sabril 103
 Safocid 672
 Saizen 572
 Sakure 281
 Salamol 397
 Salbenum 397
 Salbutamol 397
 Salgimum 397, 507
 Salin 423
 Salofalk 468
 Saltos 398
 Salvia 427
 Samesil 468
 Samprostium 493
 Sanason 43
 Sandimmun 803
 Sandomigran 40
 Sandonorm 268
 Sandostatin 575
 Sanfycinat 889
 Sanomigran 40
 Sanorin 374
 Sanorin-Analergin 375, 915
 Sanval 47
 Saridon 16
 Saroten 60
 Scabicarum 907
 Sebidin 425
 Sebivo 728
 Secnidazole 753
 Sectral 271
 Sedalgin-Neo 7
 Sedalit 87
 Sedavitum 43
 Seduxen 52, 159
 Segan 122
 Sehydriin 870
 Selegos 122
 Selemycin 662
 Semax 133
 Semprex 380
 Senade 450
 Senadexinum 450
 Sennalax 450
 Senorm 76
 Sepatrem 122
 Septefrilum 424
 Septogal 426
 Septolette 426
 Septomirin 421, 422, 425
 Septrin 685
 Serdol 269
 Serdolect 85
 Seretide 405
 Serevent 398
 Serlift 65
 Sermion 131
 Serocriptin 119, 554
 Seroquel 84
 Serpens 492
 Sertican 805
 Setegis 263, 491
 Sevitin 934
 Shanvac B 769
 Shigellvac 775
 Sialis 496
 Sibazonum 52, 159
 Signopam 46
 Silkis 900
 Silvacin 897
 Silvaderm 897
 Silymarin 480
 Simdax 224
 Simetride 473
 Simgal 316
 Simlo 316
 Simulect 810
 Simvacard 316
 Simvachol 316
 Simvalimit 316
 Simvasterol 316
 Simvor 316
 Sinaflan 894
 Sindaxel 860
 Sindroxocin 853
 Sinecod 412
 Sinemet 117
 Sinepres 301
 Sinetos 406
 Singulair 394
 Sinopril 288
 Sinorezid 300
 Sinuforte 423
 Sinupret 423
 Siofor 588
 Sirdalud 145
 Sirepar 482
 Sizodon-Sun 85
 Skelid 608
 Skenan 4
 Skin-cap 901
 Skinoren 904
 Slabilen 449
 Smecta 456
 SMOFlipid 201
 Sodium oxybutyrate 166
 Sofradex 420, 919
 Sol. Iodovidoni 425, 535
 Solcoderm 908
 Solcoseryl 625, 910, 934
 Solcotrichovac 779
 Solcurovac 779
 Solcovagyn 536
 Solian 83
 Solizymum 476
 Solpadeine 7
 Solpaflex 26, 32
 Soltrik 763
 Solu-cortef 568
 Solu-medrol 570
 Solutan 404
 Solvin 409
 Solvin plus 415
 Somatulin 576
 Somavert 576
 Somnol 48
 Sonapax 79
 Sonata 48
 Sonizin 490
 Sonnat 48
 Sopolcort N 568
 Sorbifer durules 356
 Sormantol 217
 Sotahexal 256
 Sotalex 256
 Spacovin 35
 Sparbact 668
 Sparflo 668
 Spasgan 15
 Spasmalgin 15
 Spasmalgon 15
 Spasmex 489
 Spasmogard 15
 Spasmol 35
 Spasmoveralgin 7
 Spazoverin 35
 Speisferron 357
 Speridan 85
 Spersallerg 915
 Spiriva 404
 Spironolactone 215
 Spitomin 55
 Sporanox 706
 Sporidex 650
 Spray-pax 907
 Spregal 907
 Sprycel 864
 Stabisol 186
 Stadol 8
 Stag 736
 Stalevo 124
 Standacillin 646
 Starlix 588
 Staticard 315
 Stazepine 92
 Stelazine 80
 Sterilin 529
 Sterineb Salamol 397
 Stimuloton 65
 Stizon 657
 Stocrin 748
 Stopangin 424
 Stoptussin 415
 Storilat 92
 Storvas 315
 Strepfen 424
 Strepsils 426
 Streptase 322
 Streptocid 897
 Streptokinase 322
 Streptomycin 692
 Striaton 117
 Strongos 605
 Strophantin G 222
 Strophantin K 222
 Structum 612
 Stugeron 137
 Sublimaze 161
 Subrestine 386
 Subutex 9
 Sucrase 439
 Sucrate 439

SUF

- Sufenta 161
 Sulacillin 648
 Sular 281
 Sulbacin 648
 Sulcef 657
 Sulcefazon 657
 Sulfacylum natrium 918
 Sulfadimethoxinum 684
 Sulfadimezinum 684
 Sulfalenum 684
 Sulfargin 896
 Sulfasalazin 467
 Sulfodecortem 893
 Sulmover 656
 Sulperacef 657
 Sulperason 656
 Sulpirid 82
 Sultasyn 648
 Sumamed 672
 Sumamigren 38
 Sumamox 672
 Sumazid 672
 Sunpraz 434
 Supero 652
 Suppositoria cum glycerino 453
 Suprane 156
 Suprastin 386
 Suprax 653
 Suprefact depot 880
 Surgam 27
 Surmontil 62
 Survanta 418
 Sustac 237
 Sustanon 250 549
 Sustiva 748
 Sustonit 237
 Sutent 867
 Suxilep 96
 Svepheron 789
 Sydnopharm 237
 Symbicort 405
 Symlin 591
 Synacthen depot 573
 Synagis 730
 Synarel 553
 Syncapton 40
 Syncumar 334
 Syndopa 117
 Synercid 678
 Synflex 27
 Synoestrol 543, 884
 Syntaris 377
 Synthomycin 896
 Synthomycinum 531
 Syntradon 11
 Syscan 708
- T**
- Tabex 142
 Tabuletae contra tussim 415
 Tachocomb 348
 Tachystin 601
 Tactivinum 785
 Tadenan 492
 Tafen Nasal 376
 Tafen Novolizer 392
 Tagren 339
 Talcef 654
 Talcid 429
 Talliton 273
 Tambocor 252
 Tamifen 882
 Tamiflu 717
 Tamoxifen 882
 Tamsol 490
 Tamsulon FS 490
 Tantum Rosa 534
 Tantum Verde 423
 Tanyz-K 490
 Tarcephoksym 654
 Tarceva 868
 Tardyferon 356
 Targocid 677
 Taricin 667
 Tariferid 667
 Tarivid 667
 Tarka 300
 Taromentin 647
 Tassigna 866
 Tasmar 123
 Taufon 935
 Tautax 859
 Tavanic 668
 Tavegyl 383
 Taxol 860
 Taxotere 859
 Tazepam 53
 Tazocin 648
 Tbinex 687
 Tears naturale 936
 Tebantin 103
 Tebrophenum 723
 Tegretol 92
 Telarix 381
 Telfast 381
 Telzir 744
 Temgesic 9
 Temodal 838
 Tempalginol 15
 Tenaxum 296
 Tenif 299
 Tenolol 270
 Tenoretic 299
 Tenoric 299
 Tenormin 270
 Tenox 280
 Tequin 668
 Terbifin 711
 Terbinox 711
 Terbisil 711
 Tercef 655
 Tergynan 533
 Termicon 711
 Terpin hydrate 407
 Terpinocod 414
 TESPА 838
 Testosterone 549
 Tetracoq 05 770
 Tetracycline 675, 918
 Tetracycline ointment 896
 Teturam 139
 Tevanate 605
 Teveten 290
 Thelin 291
 Theopecum 401
 Theophedrinum N 404
 Theotard 401
 Theraflex 612
 TheraFlu 370
 TheraFlu flu and cold Extra 370
 TheraFlu lar 427
 Thioctacid 624
 Thiodazine 79
 Thiogamma 624
 Thioguanin 846
 Thiopental Sodium 158
 Thiophosphamidum 838
 Thioril 79
 Thiotriasolinum 241
 Thrombate III 331
 Thymazide 735
 Thymodepressin 807
 Thymogenum 786
 Thymoglobulin 808
 Thyreocomb 595
 Thyreotom 595
 Thyrozol 596
 Tiakem 277
 Tiapridal 83
 Tiapridum 82
 Tiberall 683
 Tibicin 691
 Ticlid 339
 Ticlo 339
 Tidigesic 9
 Tidomet 117
 Tienam 658
 Tikosyn 248
 Tilade 393
 Tilade mint 393
 Tilcotil 29
 Timactid 785
 Timalinum 785
 Timentin 648
 Timixol 924
 Timohexal 924
 Timolol-pos 925
 Timoptic 925
 Tinctura ginseng 941
 Tinctura Leonuri 43
 Tinctura Valerianae 42
 Tiniba 683
 Tinidazol 683
 Tirlor 381
 Tirotax 654
 Tisacid 429
 Tisasen 450
 Tisercin 77
 Tissucol Kit 348
 Tobi 663
 Tobradex 919
 Tobrason 919
 Tobrex 917
 Tobropt 917

TOL

Tolectin 28
 Tomapyrin 16
 Tomudex 845
 Tonokardin 262, 491
 Tonsilgon 785
 Topamax 101
 Topral 82
 Topril 287
 Toradol 18
 Torecan 109
 Torendo 85
 Torocef 655
 Totacef 651
 Tot,hema 356
 Tracleer 291
 Tracrium 169
 Tractocile 507
 Tradol 11
 Tramadol 11
 Tramal 11
 Tramalgin 11
 Tramolin 11
 Trandate 272
 Tranexam 346
 Transipeg 452
 Transtec 9
 Tranxene 54
 Trasicor 268
 Trasyolol 350
 Travatan 928
 Travocort 705
 Travogen 705
 Trazine 80
 Trental 337
 Triacort 894
 Triaklim 540
 Triam-Co 218
 Triamcinolon 570
 Triaminic cold 371
 Triampur compositum 218
 Triamtel 218
 Trianol 492
 Triapin 300
 Tribestan 498
 Trichobrol 682
 Trichopol 531, 682
 Tricor 317
 Tricox 687
 Triderm 897
 Tridione 101
 Triductane 239
 Trifamox IBL 647
 Trigan D 16
 Triiodothyronin 595
 Trileptal 100
 Trimecain 175
 Trimedat 445
 Trimetazidine 239
 Trimol 16
 Trinitrolong 236
 Triphthazinum 20
 Trisid-K 301
 Trisequens 540
 Trisolvin 416
 Tritace 287

Tritanrix-HB 771
 Trittico 65
 Trizivir 733
 Trobicin 680
 Trombovar 311
 Trombovasim 310
 Troparin 328
 Tropfen bronchowern 410
 Tropicamid 929
 Tropindol 112
 Trovan 315
 Troxerutin 310
 Troxevasin 309
 Trusopt 927
 Truvada 733
 Truxal 81
 Trybimol 440
 TSPA 838
 Tulosin 490
 Tums 430
 Tussal 411
 Tussamag 407
 Tussin 406
 Tussin plus 416
 Twinrix 769
 Tycveolum 473, 492
 Tygacil 675
 Tylenol 14
 Tylenol cold 370
 Typhim Vi 773
 Tysabri 149
 Tyzeka 728
 Tyzine 374

U

Ubretid 148, 487
 UFT 848
 Uftoral 848
 Ulceran 436
 Ulcodin 437
 Ulfamid 436
 Ulgamax 430
 Uloric 617
 Ultiva 162
 Ultop 433
 Ultra adsorb 460
 Ultracain 176
 Ultracin 667
 Ultraproct 473
 Uman albumin 183
 Unasyn 648
 Unguentum erythromycini 896
 Unguentum florenali 921
 Unguentum methyluracili 910
 Unguentum heparini 332
 Unguentum neomycini 896
 Unguentum oxolini 718
 Uni-dur 401
 Uniderm 893
 Unidox Solutab 675
 Unikpef 667
 Unipres 281
 Unithiolium 940
 Upbutol 693

Upsarin 24
 Upsavit calcium 429, 599
 Uregyt 213
 Uromitexan 889
 Uropimid 500
 Urotractin 500
 Ursofalk 479
 Ursosan 479
 Utibid 668
 Utrogestan 545

V

V-care 495
 Vadenum 408
 Vagothyl 536
 Valcyte 726
 Valerianae extract 42
 Valium 52, 158
 Valocordin 44
 Valoserdin 44
 Valtrex 720
 VampiloX 645
 Vancocin 677
 Vancoled 676
 Vancomycin 677
 Vancorus 677
 Vaqta 773
 Varilrix 773
 Vasaprostan 307
 Vasocopin 280
 Vascoten 270
 Vasilip 316
 Vasobral 40
 Vasocordin 269
 Vasonit 337
 Vaxigrip 774
 Vectavir 721
 Vedikardol 273
 Velbin 859
 Velcade 869
 Velorin 270
 Velosef 651
 Venitan 311
 Venofer 357
 Venofundin 186
 Venoplast 311
 Venoruton 309
 Ventavis 291
 Venter 439
 Ventolin 397
 Ventrisol 440
 Vepesid 863
 Veral 25
 Verapamil 276
 Veraplex 546
 Verbutin 691
 Vercef 652
 Vermacare 763
 Vermox 763
 Verociclovir 719
 Veroc-amitriptilin 60
 Veroc-amlodipinum 280
 Veroc-anastrosol 887
 Veroc-asparaginase 872
 Veroc-atenolol 270
 Veroc-bromhexin 409

Vero-ciprofloxacinum 666
 Vero-cyclosporin 803
 Vero-drotaverine 35
 Vero-enalapril 285
 Vero-epirubicin 854
 Vero-finasterid 492
 Vero-fluconazole 707
 Vero-fludarabine 850
 Vero-indapamide 211
 Vero-iphosfamide 836
 Vero-lamotrigine 94
 Vero-loperamid 455
 Vero-loratadine 380
 Vero-mebendazole 763
 Vero-methotrexat 843
 Vero-mitomycin 856
 Vero-nifedipin 278
 Vero-ofloxacinum 667
 Vero-omeprazolom 433
 Vero-ondansetron 112
 Vero-pipemidin 500
 Vero-ribavirin 729
 Vero-simvastatin 316
 Vero-spirolactonum 215
 Vero-stavudine 736
 Vero-sulpiride 82
 Vero-tamoxifen 882
 Vero-triamtezide 218
 Vero-trimetazidine 239
 Vero-vincristinum 858
 Vero-vinpocetin 130
 Verogalid ER 276
 Verospiron 215
 Versatis 174
 Vertizin 137
 Vesanoid 872
 Vesicare 488
 Vessel Due F 329
 Vexol 912
 Vfend 709
 Viagra 495
 Vibramycin 675
 Vibrocil 375
 Vicairum 441
 Vicalinum 441
 Vicef 655
 Videin 3 601
 Videx 737
 Vidisic 936
 Viferon 796
 Vigantol 601
 Vikasol 345
 Vilate 353
 Vinblastin 857
 Vincarellbin 859
 Vincristine 858
 Vinelbin 859
 Vinorelbin 859
 Vinpocetin 130
 Vioxx 31
 Viracept 741
 Viramune 748
 Virazole 729
 Viread 739

Virgan 921
 Virolex 719, 920
 Viru-merz serol 723
 Visine 916
 Viskaldix 299
 Visken 268
 Visoptic 916
 Vistide 727
 Vita iodurool 933
 Vitabact 918
 Vitacalcin 429
 Vitacic 934
 Vitaden 933
 Vitahepavac 774
 Vitamin D₃ BON 601
 Vitaphacol 933
 Vitaprost 493
 Vividrin 914
 Voltaren 25, 32
 Voluven 186
 Votrex 25
 Vulnusan 910
 Vumon 862
 Vytorin 319

W

Warfarex 335
 Warfarin 335
 Wilprafen 673
 Wokadine 425, 535
 Wormin 763

X

Xalacom 923
 Xalatan 928
 Xanax 54
 Xefocam 29
 Xeloda 847
 Xenical 626
 Xigris 331
 Xitrocin 671
 Xolair 395
 Xydifonum 609
 Xylen 373
 Xylobene 373
 Xylocaine 174, 250
 Xylometazolin 373
 Xymelin 373
 Xyzal 380

Y

Yellon gel 332
 Yentreve 69
 Yohimbex-Garmonia 497
 Yohimbex-Spiegel 497

Z

Z-factor 672
 Zaditen 387, 915
 Zalain 705

Zaldiar 11
 Zamicit 738
 Zanocin 667
 Zantac 437
 Zantin 437
 Zavedos 854
 ZDT 735
 Zedex 415
 Zeffix 738
 Zelmac 445
 Zemplar 602
 Zenapax 810
 Zeptol 92
 Zerit 736
 Zerocid 433
 Zestoretic 299
 Zestril 288
 Zetamax retard 672
 Zetia 319
 Zetifen 387
 Zexate 843
 Ziagen 739
 Zidena 496
 Zido-H 735
 Zidovirine 735
 Zidovudine 735
 Zinacef 652
 Zinaxin 613
 Zinecard 890
 Zinecord 890
 Zineryt 896
 Zinex 652
 Zinnat 652
 Zipantola 434
 Zitazonium 882
 Zitrolid 672
 Zivox 677
 Zocardis 286
 Zocardis plus 299
 Zocor 316
 Zofran 112
 Zoladex 553, 881
 Zoleptil 83
 Zolfin 651
 Zolinox 48
 Zoloft 65
 Zolomax 54
 Zometa 606
 Zomig 38
 Zonegran 103
 Zopiclon 48
 Zoran 437
 Zovirax 719, 920
 Zoxon 262, 491
 Zucox 686
 Zucox plus 686
 Zucox E 686
 Zylflo 394
 Zyllt 338
 Zymar 917
 Zyprexa 84
 Zyrtec 381

Имеются в продаже

- Акупунктурная сегментно-зональная фитотерапия. А. Я. Катин
- Акушерство и гинекология. Ч. Бекманн. *Пер. с англ.*
- Анестезия и интенсивная терапия у детей. 3-е издание. В. В. Курек
- Антимикробная терапия у детей. В. Ю. Мартов
- Атлас абдоминальной хирургии: Том 3. Э. Итала. *Пер. с англ.*
- Атлас рентгенологических укладок. Т. Мёллер. *Пер. с англ.*
- Атлас ЭКГ: 150 клинических ситуаций. Дж. Хэмптон. *Пер. с англ.*
- Биохимия: Учебное руководство. А. А. Чиркин
- Болезни кожи у детей. Д. Абек. *Пер. с англ.*
- Болезни кожи. Диагностика и лечение. Атлас и руководство. К. Борк. *Пер. с нем.*
- Болезни пародонта. И. К. Луцкая
- Будьте здоровы! П. С. Козич
- Дерматопатология. В. Кемпф. *Пер. с нем.*
- Диагностика болезней внутренних органов. А. Н. Окорочков. *Томы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10*
- Европейские стандарты диагностики и лечения ЗППП. К. Рэдклиф. *Пер. с англ.*
- Заболевания пародонта. А. С. Артюшкевич
- Заболевания слизистой оболочки полости рта. И. К. Луцкая. 2-е издание.
- Измерения при ультразвуковом исследовании. П. С. Сиду. *Пер. с англ.*
- Инсульт. Программа реабилитации. Л. Карреро. *Пер. с англ.*
- Интервенционная кардиология. Практическое руководство. Т. Нгуен. *Пер. с англ.*
- Инфекционные болезни. Руководство. В. М. Семенов
- Кардиохирургия. Справочник. Ю. П. Островский
- Клиническая анестезиология. П. Бараш. *2-е изд. Пер. с англ.*
- Клиническая иммунопатология. Руководство. Д. К. Новиков
- Клиническое исследование костей, суставов и мышц. К. Букуп. 2-е издание. *Пер. с англ.*
- Кольпоскопия. Атлас и руководство. Э. Бургхардт. *Пер. с англ.*
- Компьютерная томография. Базовое руководство. 2-е издание. М. Хофер. *Пер. с англ.*
- Лекарственные средства в практике врача. В. Ю. Мартов. 3-е издание
- Лечение болезней внутренних органов. А. Н. Окорочков. *Томы 1, 2, 3 (книга 1), 3 (книга 2)*
- Мастер-класс по эстетической стоматологии. И. К. Луцкая
- Местная анестезия в стоматологии. Ж. А. Баарт. *Пер. с англ.*
- Механическая вентиляция легких: современные основы и принципы. О. Е. Сатишур
- Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов. Д. Райт. *Пер. с англ.*
- МРТ костно-мышечной системы. Атлас. А. Хойк. *Пер. с нем.*
- Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации. М. Бломбек. *Пер. с англ.*
- Неонатология. Практические рекомендации. Р. Рооз. *Пер. с нем.*
- Неотложные состояния: принципы коррекции. Н. Купер. *Пер. с англ.*
- Основы ЭКГ. Дж. Хэмптон. *Пер. с англ.*
- Основы лучевой диагностики. Й. В. Остман. *Пер. с англ.*
- Офтальмохирургия. Руководство. П. С. Херш. *Пер. с англ.*
- Подготовка к выписке из стационара и организация амбулаторной помощи недоношенным детям. М. Рюдигер. *Пер. с нем.*
- Психологическая и социально-медицинская помощь родителям недоношенных детей. Й. Райхерт. *Пер. с нем.*
- Психофизиологическая структура личности. Б. Б. Ладик
- Реабилитация больных и инвалидов. В. Б. Смыгчэк
- Реабилитация после удаления молочной железы. К. Мика. *Пер. с польск.*
- Рентгенологическое исследование грудной клетки. Практическое руководство. М. Хофер. *Пер. с англ.*
- Руководство по лечению внутренних болезней. А. Н. Окорочков. 3-е издание. *Томы 1, 2, 3, 4*
- Руководство по неотложным состояниям у детей. В. В. Курек. 2-е издание.
- Сахарный диабет в практике хирурга и реаниматолога. С. Т. Подолинский
- Справочник по эхокардиографии. У. Вилкенсхоф. 2-е издание. *Пер. с нем.*
- Сурфактант в неонатологии. Р. Вауэр. *Пер. с нем.*
- Травма глаза. Дж. Т. Банта. *Пер. с англ.*
- УЗИ при неотложных и критических состояниях. В. Е. Нобль. *Пер. с англ.*
- Ультразвуковая диагностика. Базовый курс. М. Хофер. 3-е издание. *Пер. с нем.*
- Ультразвуковая диагностика новообразований толстой кишки. *А. И. Кушнеров
- Ультразвуковая диагностика. Практическое решение клинических проблем. Э. И. Блют. *Пер. с англ. Томы 1, 2, 3, 4, 5*
- Физиотерапия в неврологии. А. М. Гурленя
- Хирургия аорты и ее ветвей. Атлас и руководство. В. А. Янушко
- Хирургия коленного сустава. Ф. Д. Кушнер. *Пер. с англ.*
- Хирургия плечевого и локтевого суставов. Ф. А. Барбер. *Пер. с англ.*
- Хирургия сердца. Ю. П. Островский
- Хроническая болезнь почек: методы заместительной почечной терапии. В. С. Пилотович
- Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство. М. Хофер. *Пер. с англ.*
- Челюстно-лицевые операции. Справочник. А. Э. Гуцан
- ЭКГ в практике врача. Дж. Хэмптон. 2-е издание. *Пер. с англ.*
- Эндодонтия. Практическое руководство. И. К. Луцкая
- Эндоскопическая хирургическая анатомия. + CD. А. Киршняк. *Пер. с англ.*
- Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа. М. Э. Виганд. *Пер. с англ.*

Серия «В фокусе»

- ЛОР. Атлас-справочник. Р. Янгс. *Пер. с англ.*
- Офтальмология. Атлас-справочник. Д. Д. Кански. *Пер. с англ.*

Серия «Классика медицины»

- Ключи к диагностике и лечению болезней сердца. П. Уайт. *Пер. с англ.*

Имеются в продаже

Серия «Карманный справочник врача»

Анестезия и интенсивная терапия у детей. В. В. Курек.
3-е издание
Болезни пародонта. И. К. Луцкая
Генитальные инфекции и беременность. И. М. Арестова
Инфекционные заболевания и беременность.
С. Н. Занько
Клинический анализ лабораторных данных. А. А. Чиркин
Лекарственные средства в анестезиологии. В. Ю. Мартов.
3-е издание
Неотложная эндокринология. А. Н. Огороков
Острые инфекционные поражения дыхательной системы.
В. М. Семенов
Профилактическая стоматология. И. К. Луцкая

Серия «Библиотека семейного врача»

Псориаз. В. П. Адашкевич.

Серия «Библиотека хирурга»

Острый деструктивный панкреатит. Ю. Б. Мартов
Хирургия язвенной болезни. Ю. Б. Мартов

Серия «Гомеопатия»

Альтернативная кардиореабилитация. Практическое пособие. А. Я. Катин
Основы гомеопатии. Белорусская школа. А. Я. Катин

Серия «Вам поставили диагноз...»

Нейроциркуляторная дистония. А. Н. Огороков
Хронический гастрит. А. Н. Огороков
Язвенная болезнь. А. Н. Огороков

Серия «Энциклопедия здоровья»

Мужчина, будь сильным всегда! П. П. Безлюдов
Популярная венерология. В. П. Адашкевич
Путеводитель по контрацепции. Л. Е. Радецкая
Целебная натуротерапия. Л. М. Левин

Серия «Женские секреты»

Женские секреты: как беречь здоровье любимых мужчин.
Е. Г. Боборико
Женские секреты: менопауза. Е. Г. Боборико
Как выйти замуж за иностранца. Л. Т. Голембиевская
Секреты успешной беременности. Е. Санина

Серия «Бизнес-компас»

Секреты деловой переписки на английском языке.
Е. Н. Кичигина

Серия «Лекционный курс»

Клиническая фармакология и фармакотерапия. Дж. Л.
Райд. *Пер. с англ.*
Педиатрия. Л. М. Беляева

Как заказать книги

В Беларуси:

- Интернет-магазин www.medkniga.by
тел. +375 212 62 38 83,
+375 33 357 38 83,
+375 33 357 38 83
e-mail: zakaz@medkniga.by

В Украине:

- «Книга-почтой» в Украине
21037, г. Винница, а/я 4539
e-mail: maxbooks@svilonline.com

В России:

- «Книга-почтой» в РФ
123592, г. Москва, а/я 16
- «ООО МЕДпрессторг», г. Москва, тел. +7 499
150-5616, 150-4575,
e-mail: medpresstorg@yandex.ru

- «Торговая Компания Лабиринт»,
г. Москва, www.labyrinth-shop.ru
- Издательство «ЭЛБИ СПб», 191186, г.
Санкт-Петербург, а/я 44,
e-mail: aas@elbi.spb.su
- Магазин медицинской книги:
г. Екатеринбург,
тел./факс +7 343 338-77-25,
e-mail: postmaster@mmbook.ru
- 420088, г. Казань, а/я 73
тел. +7 8432 363 229,
e-mail: erudit@med-knigi.ru
- Интернет-магазин www.totbook.ru

Справочное издание

Мартов Владимир Юрьевич
Окороков Александр Николаевич

Лекарственные средства в практике врача

Редактор: *Ф. И. Плешков*
Оригинал-макет: *Е. Д. Макаревич*
Обложка: *П. С. Скакун*

Формат 84 × 108/16. Бумага газетная.
Гарнитура Тип Таймс. Усл.-печ. л. 105,8. Уч.-изд. л. 77,4.
ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380.
117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя *Ф. И. Плешкова*.
Лицензия №02330/0133038 от 30.04.04.
210001, г. Витебск, ул. Кирова, 1-3.