

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ХАБАРОВСКОГО КРАЯ
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ У БОЛЬНЫХ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ**

Под редакцией профессора С.Ш. Сулейманова

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Хабаровск 2004

УМО – 401
УДК: 616.23/24-085.23
ББК 54.12
К49

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и патофизиологии (зав. кафедрой д.м.н., проф. С.Ш. Сулейманов) Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края и кафедре клинической и экспериментальной фармакологии (зав. кафедрой д.м.н., проф. С.Ш. Сулейманов) Дальневосточного государственного медицинского университета.

Коллектив авторов:

Сулейманов Салават Шейхович, доктор медицинских наук, профессор.
Слободенюк Елена Владимировна, кандидат биологических наук, доцент.
Козлов Игорь Вячеславович, кандидат медицинских наук.
Дьяченко Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук.

Учитывая заключение учебно-методического объединения по медицинскому фармацевтическому образованию ВУЗов России разрешается издание пособия «Клиническая фармакология лекарственных средств используемых у больных с заболеваниями бронхолегочной системы» (авторы Сулейманов С.Ш., Слободенюк Е.В., Козлов И.В., Дьяченко С.В.) с грифом «Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей».

Зам. председателя УМО по
медицинскому и
фармацевтическому
образованию вузов России

И.Н. Денисов

Представленное пособие «Клиническая фармакология лекарственных средств используемых у больных с заболеваниями бронхолегочной системы» отражает современные знания по клинической фармакологии антибактериальных, противогрибковых, противовирусных средств, отхаркивающих лекарственных препаратов. В пособии подробно освещены вопросы: классификации, фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия, нежелательных побочных реакций, режимы дозирования данных групп лекарственных средств, а также современные рекомендации по ведению больных с данной патологией.

Оглавление

Оглавление	3
Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Проблемы рационального использования антибактериальных препаратов на современном этапе.	13
Глава 2. Клиническая фармакология β-лактамным антимикробных средств	14
2.1 Природные пенициллины.	16
2.2 Пролонгированные препараты пенициллина.	19
2.3 Антистафилококковые пенициллины.	21
2.4 Пенициллины с расширенным спектром активности.	23
2.5 Антисинегнойные пенициллины.	26
2.6 Комбинированные пенициллины.	28
2.7 Цефалоспорины.	35
2.8 Карбапенемы.	48
Глава 3. Клиническая фармакология макролидных антибактериальных средств.	52
Глава 4. Клиническая фармакология аминогликозидных антибиотиков.	67
Глава 5. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов группы хинолонов.	82
Глава 6. Клиническая фармакология сульфаниламидных препараты.	95
Глава 7. Клиническая фармакология противогрибковых лекарственных средств.	102
Глава 8. Клиническая фармакология противовирусные средств.	133
Глава 9. Клиническая фармакология противокашлевых и отхаркивающих средств	152
Глава 10. Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых для купирования приступов бронхообструкции и бронхоспазма.	173
Глава 11. Клиническая фармакология лекарственных средств используемых в качестве базисной терапии бронхиальной астмы.	198
Глава 12. Современные подходы к терапии заболеваний дыхательной системы.	218
Приложения 1. Ингаляционная техника.	250
Приложения 2. Распределение антибактериальных препаратов в тканях.	256
Приложения 3. Формула для расчета клиренса креатинина у взрослых и детей.	256
Приложения 4. Проницаемость антибактериальных препаратов через ГЭБ.	257
Приложения 5. Выбор антибактериальных препаратов при ОРЗ.	257
Приложения 6. Дозы антибиотиков для лечения инфекций НДП у взрослых.	258
Приложения 7. Дозы антибиотиков для лечения инфекций НДП у детей.	259
Приложения 8. Использование лекарственных средств в зависимости от приема пищи.	261
Приложения 9. Использование лекарственных препаратов во время беременности.	266
Тестовые задания.	271
Литература.	277

Список сокращений

Общие сокращения:

АД - артериальное давление
БЛРС - б-лактамазы расширенного спектра
ВДП - верхние дыхательные пути
в/в - внутривенно
в/м - внутримышечно
вн - внутрь
г - граммы
ГОБ - гематоофтальмический барьер
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ЖВП- желчевыводящие пути
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
ЕД - единица действия
ЛС - лекарственное средство
ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение
МВП - мочевыводящие пути
МЕ - международная единица
мес - месяцы
мин - минуты
НДП - нижние дыхательные пути
нед - недели
ОРВИ – Стрые респираторные вирусные инфекции
ПАБК - парааминобензойная кислота
п/к - подкожно
р-р - раствор
ЦНС - центральная нервная система
ч - часы
Т1/2 - период полувыведения

Микроорганизмы:

БГСА - б-гемолитический стрептококк группы А (S.pyogenes)
A.actinomycetemcomitans - Actinobacillus actinomycetemcomitans
B.fragilis - Bacteroides fragilis
B.pertussis - Bordetella pertussis
C.albicans - Candida albicans
C.difficile - Clostridium difficile
C.glabrata - Candida glabrata
C.jejuni - Campylobacter jejuni
C.krusei - Candida krusei
C.perfringens - Clostridium perfringens
C.pneumoniae - Chlamydia pneumoniae
C.trachomatis - Chlamydia trachomatis
C.tropicalis - Candida tropicalis
E.coli - Escherichia coli
E.floccosum - Epidermophyton floccosum
G.vaginalis - Gardnerella vaginalis
H.influenzae - Haemophilus influenzae
H.pylori - Helicobacter pylori
H.simplex - Herpes simplex
H.zoster - Herpes zoster
K.pneumoniae - Klebsiella pneumoniae
L.pneumophila - Legionella pneumophila
M.avium - Mycobacterium avium
M.canis - Microsporium canis
M.catarrhalis - Moraxella catarrhalis
M.tuberculosis - Mycobacterium tuberculosis
MRSA - метициллинорезистентный S.aureus
N.gonorrhoeae - Neisseria gonorrhoeae
N.meningitidis - Neisseria meningitidis
P.aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa
P.carinii - Pneumocystis carinii
P.mirabilis - Proteus mirabilis
P.niger - Peptococcus niger
PRSA - пенициллинорезистентный S.aureus
S.aureus - Staphylococcus aureus
S.epidermidis - Staphylococcus epidermidis
S.haemolyticus - Staphylococcus haemolyticus
S.pneumoniae - Streptococcus pneumoniae
S.pyogenes - Streptococcus pyogenes
S.typhi - Salmonella typhi
T.gondii - Toxoplasma gondii
T.pallidum - Treponema pallidum
U.urealyticum - Ureaplasma urealyticum

Введение

В настоящее время на лекарственный рынок России, в связи с прекращением централизованных поставок и появлением большого числа частных поставщиков, проникает все возрастающее число новых, неизвестных ранее лекарственных средств со всего мира. В 2001 г. в России уже зарегистрировано более 17 000 ЛС, из них не менее 70 % является воспроизведенными или не жизненно-важными лекарственными средствами.

Информация, которая сопровождает лекарственные препараты и исходит от производителя, редко бывает объективной, поскольку носит:

- рекламный характер;
- не содержит полных данных о противопоказаниях и побочных эффектах;
- взаимодействию с другими ЛС и компонентами пищи.

Зачастую новые ЛС иностранного производства ничем не отличающиеся от уже имеющихся на рынке старых проверенных ЛС, но продаются по заведомо завышенной цене.

Врачам в данной ситуации, довольно сложно назначать лекарственную терапию с позиции безопасности и доказанной клинической эффективности. Кроме того, ряд лекарственных препаратов, обладая определенным терапевтическим эффектом, представляют опасность для пациента в связи с высоким риском развития побочных эффектов.

Инфекционные болезни являются постоянным спутником человека на протяжении всей его истории и наиболее часто имеет место поражение бронхолегочной системы.

Грипп и другие острые респираторные заболевания вирусной этиологии являются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 30 млн. случаев гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые составляют 85,9% всех случаев инфекционных заболеваний.

Довольно часто ОРВИ сопровождаются бактериальными осложнениями, такими как тонзиллофарингитами, острыми средними отитами, синуситами, бронхитами и пневмониями (вызванными преимущественно грамположительной флорой). Ущерб, наносимый данными заболеваниями здоровью населения и экономике, хорошо известен и подтверждается неоспоримыми, документальными доказательствами. Так только на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд. \$. В то же время к удорожанию лечения ведет и нерациональное назначение антиинфекционных препаратов, а также полипрагмазия.

В связи с выше изложенным основной целью данного учебного пособия является систематизация знаний по клинической фармакологии средств применяемых при бронхолегочной патологии для проведения адекватной, эффективной и безопасной фармакотерапии лекарственными средствами данных групп. В пособии представлен обобщенный материал с учетом механизмов действия классификаций, данных фармакокинетики и фармакодинамики, показаний и противопоказаний побочных эффектов

результатов взаимодействия с другими лекарственными препаратами, а так же содержит сведения по доказательной медицине. Учебное пособие предназначено для слушателей факультета постдипломного образования, врачей и провизоров.

Глава 1.

Проблемы рационального использования антибактериальных препаратов на современном этапе.

Антимикробные препараты представляют собой самую многочисленную группу ЛС. Так, в России в настоящее время используется более 30 различных групп антибактериальных препаратов, а количество ЛС представлено более чем 200-ми международными непатентованными наименованиями.

В ЛПУ более трети пациентов получает антибактериальную терапию. За прошедшее время многие аспекты антимикробной химиотерапии претерпели изменения, из-за того, что активность антиинфекционных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микроорганизмов лекарственной устойчивости (резистентности).

Выделяют природную и приобретенную резистентность.

Природная резистентность - генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам, характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия для антибиотиков или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации.

Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется, формирование природной резистентности происходит в течение длительного времени.

Под приобретенной резистентностью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

Приобретенная устойчивость возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов микроорганизмов или в результате внехромосомного обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками - плазмидами или транспозонами.

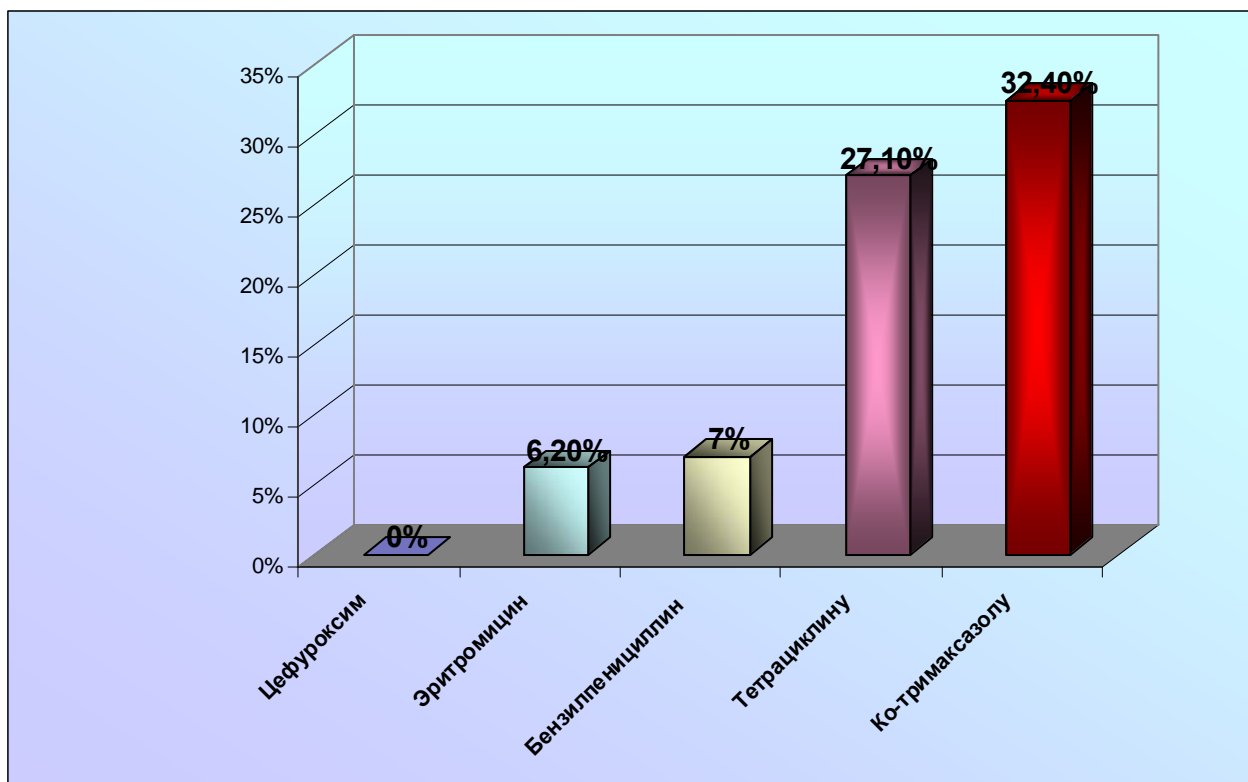
Данный вид устойчивости характеризуется формированием резистентности в течение дней, месяцев, лет и является наиболее значимым для ЛПУ.

Распространение антибиотикорезистентных штаммов приводит к неэффективности проводимой антибактериальной терапии, и соответственно, к увеличению экономических потерь связанных с закупкой более дорогостоящих антибактериальных препаратов и удлинением сроков госпитализации.

Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием антимикробных средств. По имеющимся данным неадекватное назначение и использование антибактериальных препаратов, как в амбулаторной, так и в стационарной практике, по самым скромным подсчетам, достигает 50 %.

На сегодняшний день наиболее быстро вырабатывающими резистентность к существующим антимикробным препаратам, являются: пневмококки, стафилококки, гонококки, синегнойная палочка (Диаграмма 1.1).

Резистентность *Str. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-1)



Основная особенность *Str. pneumoniae*, как инфекционного агента состоит в том, что он является условно-патогенным микроорганизмом в дыхательных путях. Имеется большое количество факторов, под влиянием которых может изменяться уровень резистентности к антибактериальным препаратам: это региональные различия в стандартах лечения заболеваний, уровень финансового обеспечения населения, который позволяет использовать дорогостоящие препараты, качества санитарно-просветительной и профилактической работы среди широких слоев населения и др.

Однако, данные полученные даже при многоцентровых исследованиях на территории РФ к сожалению нельзя экстраполировать на конкретную территорию, в частности Хабаровский край (Таблица 1.1).

Таблица 1.1

Современные проблемы резистентности наиболее значимых возбудителей внебольничных инфекций нижних дыхательных путей.

Микроорганизмы	Современные проблемы лечения
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Устойчивость к пенициллину в России менее 20%. В-лактамы сохраняют клиническую эффективность в отношении пневмококков. ✓ Рост устойчивости к макролидам: в Европе от 8 до

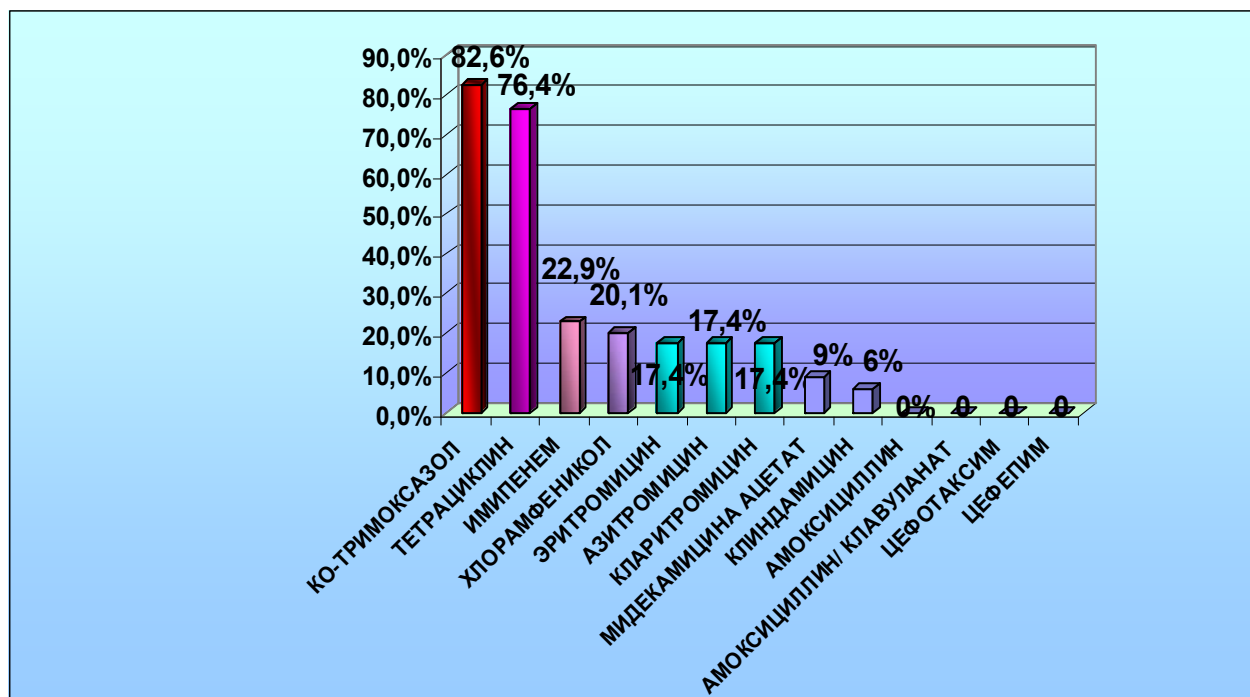
	<p>35% и выше, в России – около 10%; устойчивость ассоциируется с клинической неэффективностью терапии.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Высокая частота резистентности в России к ко-тримоксазолу и тетрациклинам (>50%). ✓ Низкая природная активность ранних фторхинолонов.
<i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Продукция β-лактамаз в 1-40%; в России не превышает 10%. ✓ Не наблюдается устойчивости к амоксициллин/клавуланату, цефалоспорином II-IV поколений, фторхинолонам. ✓ Цефалоспорины I поколения не активны. ✓ Природная активность макролидов низкая, риск бактериологической неэффективности лечения высокий. ✓ Устойчивость к ко-тримоксазолу в России около 20%.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Продукция β-лактамаз в 90% и выше. ✓ Незащищенные пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) не активны, защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорины активны в 100%. ✓ Устойчивость к макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам не существенна.

В качестве примера, был проведен мониторинг носительства условно-патогенной пневмотропной флоры с последующим определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

Уровень носительства пневмококка в организованных коллективах здоровых детей г. Хабаровска составляет 71%. Из 144 штаммов *Str. pneumoniae* выделенных у детей из организованных коллективов, 21% штаммов демонстрировал резистентность к имипенему, 76% штаммов отмечали резистентность к тетрациклину, наибольший показатель резистентности отмечался к ко-тримоксазолу 81%. Полученные данные высокого уровня резистентности пневмококка являются результатом неадекватной антибактериальной терапии, как в стационарных условиях, так и на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Учитывая более широкое применением антибиотиков группы резерва, произошло повышение чувствительности пневмококка к аминопенициллинам в г. Хабаровске, так в 1993 г. к ампициллину были чувствительны только 60% штаммов, а в 2003 г. - 100%.

Активность антибиотиков в отношении *S.pneumoniae*, выделенных в Хабаровске в организованных детских коллективах



Несмотря на доказанную устойчивость микроорганизмов к ко-тримоксазолу, тетрациклинам и природную резистентность к гентамицину, имеет место широкое использование данных препаратов у больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей в ЛПУ г. Хабаровска.

Таким образом, серьезность и актуальность обсуждаемой проблемы бесспорны и требуют безотлагательных поисков путей ее решения.

Увы, история нас ничему не учит, и мы вновь стараемся, во что бы то ни стало повторить ошибки своих предшественников, так, в 50–60-е годы по всему миру прокатилась волна тяжелой стафилококковой инфекции (“стафилококковая легочная чума”), поразившая преимущественно детей младшего возраста и сопровождающаяся высокой летальностью – до 70% у новорожденных. География распространения этой волны точно следовала бессистемному и неоправданно широкому применению пенициллина. Поэтому неадекватное использование антибактериальной терапии рано или поздно может завершиться новой волной тяжелых ГСЗ непредсказуемой этиологии.

Проведенное нами исследование показало, что одним из путей повышения эффективности лечения инфекционных заболеваний, является контроль за формированием резистентных штаммов микроорганизмов.

На Всемирном Дне Резистентности, который проходил **16 сентября 2000 года, Торонто, Онтарио, Канада**, была определена стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам, которая касается всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антибиотиков - от пациентов до врачей, от административных

работников больниц до министров здравоохранения. Она направлена на содействие разумному применению антибиотиков, с целью минимизации резистентности и создания возможности следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты (АП).

Комитетом ВОЗ были определены действия, призванные уменьшить распространенность резистентных штаммов микроорганизмов, это:

- Мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре.
- Во всем мире должно быть прекращено применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве.
- Рациональное применение АП является основным мероприятием по снижению резистентности.
- Создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих АП.
- Разработка новых АП.

Для реализации данного плана действий, необходимо выделять три уровня формирования резистентности (глобальный, территориальный, локальный), и соответственно определять приоритеты борьбы с данной проблемой по уровням.

Глобальный уровень (Уровень МЗ РФ).

Для реализации снижения резистентности на глобальном уровне необходимо:

- Больше внимания уделять просветительской работе среди населения.
- Необходимо пересмотреть подходы к применению АП с профилактической и лечебной целью в ветеринарии.
- Разработать антибиотики, специфично действующих на патогены или тропные к различным органам и системам человеческого организма.
- Создать биоутилизируемые АП.
- Создать специализированные институты для внедрения новых АП и осуществления контроля за развитием резистентности.

На территориальном уровне необходимо (Краевой и областной уровень управления здравоохранения):

- Категорически запретить безрецептурную свободную продажу антибиотиков.
- Создать Комитеты по контролю за АП во всех лечебных учреждениях, в которых они назначаются.
- Проводить исследования для определения наиболее активного препарата в группах антибиотиков для контроля за развитием резистентности.
- Пересмотреть продолжительность лечения и режимы дозирования АП в соответствии со структурой резистентности.

- Создать в крупных многопрофильных больницах службу по контролю за инфекционной заболеваемостью и рациональному использованию антибактериальных препаратов.
- Разработать и внедрить в клиническую практику стандартные протоколы рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических заболеваний, основывающиеся на локальном этиологическом мониторинге возбудителей.

Локальный уровень борьбы с резистентностью (уровень ЛПУ) включает в себя:

- Проведение локального этиологического мониторинга возбудителей с оценкой резистентности. (Полученные результаты должны анализироваться и на основании проводимых исследований необходимо изменять больничные формуляры).
- Создание системы, позволяющей проводить мониторинг использования антимикробных химиопрепаратов (выбор ЛС, дозы, пути введения, кратность, количество курсов), оценить её результаты и создать соответствующие рекомендации.
- Разработку образовательных программ, направленных на повышение уровня знаний медицинского персонала по вопросам рационального использования антимикробных препаратов.
- Изменение методологических подходов к проведению эмпирической антибактериальной терапии, которая должна стать ориентированной на:
 - ✓ Бактериоскопию материала.
 - ✓ Локальный этиологический мониторинг возбудителей инфекционного процесса.
 - ✓ Выбор препарата, который должен обуславливаться особенностями фармакокинетики, фармакодинамики (бактерицидный или бактериостатик, созданием терапевтических концентраций в пораженном органе, путем введения и др.) и показателями безопасности проводимой терапии.

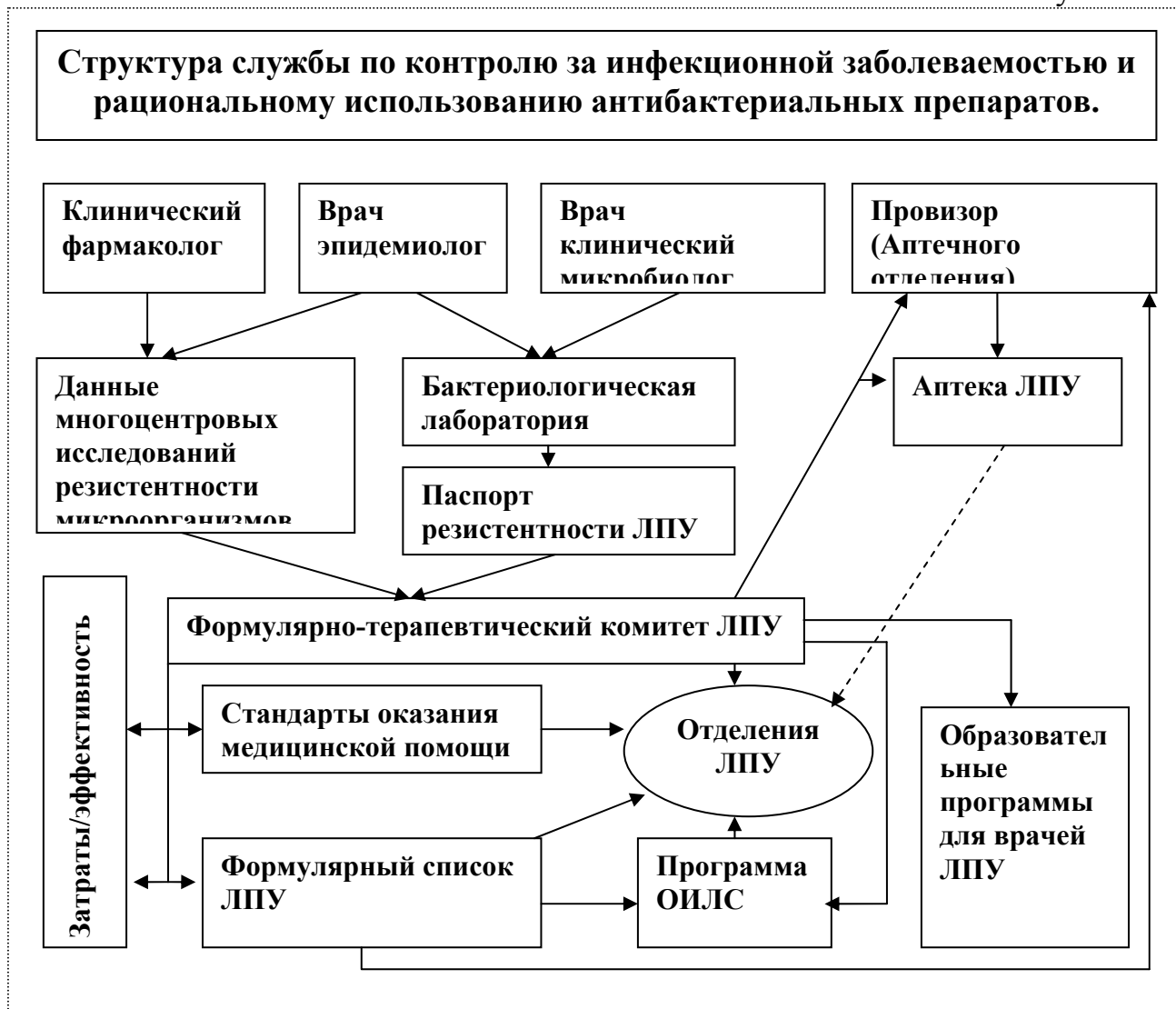
Для выполнения такого объема работ на локальном уровне, необходимо использовать междисциплинарный подход для стратегического решения проблемы антибиотикорезистентности. В связи с этим мы предлагаем создание специальной службы по контролю за инфекционной заболеваемостью и рациональному использованию антибиотиков (Рисунок 1.1). В состав, которой должны входить специалисты, владеющие знаниями эпидемиологии, клинической микробиологии, клинической фармакологии.

Для этого необходимо функциональное объединение таких специалистов, как клинический микробиолог, эпидемиолог, провизор, клинический фармаколог. Организация и управление такой специальной службы должно стать функциональной обязанностью клинического фармаколога ЛПУ.

Основными задачами данной службы будет являться контроль за использованием антимикробных ЛС, которые являются основным селекционным фактором развития и распространенности резистентности.

Создание собственной базы данных о локальной этиологической структуре значимых инфекционных агентов, распространенности фенотипов резистентности и динамики этих изменений. На основе имеющейся информации разрабатывать локальные стандарты антимикробной химиотерапии, формуляры антимикробных препаратов, вводить ограничения на использование антибиотиков по месту использования и по конкретным показаниям.

Рисунок 1.1



Глава 2.

Клиническая фармакология β-лактамным антимикробных средств.

К числу наиболее часто используемых, в лечении инфекций дыхательных путей, антибактериальных препаратов относятся β-лактамные антибиотики, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны (во взрослой практике) и сульфаниламидные препараты.

β-лактамные антибиотики (БЛА) объединяет наличие в химической структуре β-лактамного кольца. К этому классу относятся пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

Классификация пенициллинов

Природные:			
Парентерального введения (кислотонестойчивые)		Энтерального введения (кислотонестойчивые)	
Короткой длительности	Длительного действия		
Бензилпенициллина натриевая соль	Бензилпенициллин прокаин	Феноксиметилпенициллин	
Бензилпенициллина калиевая соль	Бициллин 1, 3, 5	Бензатин феноксиметилпенициллин	
Полусинтетические			
Пенициллиназоустойчивые	Аминопенициллины	Карбоксипенициллины	Уреидопенициллины
оксациллин	ампициллин	карбенициллин	азлоциллин
	амоксициллин	тикарциллин	мезлоциллин
			пиперациллин
Комбинированные препараты			
	Ампициллин / сульбактам	Тикарциллин / клавуланат	Пиперациллин / тазобактам
	Амоксициллин / клавуланат		

Механизмы действия БЛА и устойчивости к ним микроорганизмов

Общим фрагментом в химической структуре БЛА является бета-лактамное кольцо, именно с его наличием связана микробиологическая активность этих препаратов.

Мишенью действия БЛА в микробной клетке являются ферменты транс- и карбоксипептидазы (пенициллинсвязывающие белки - ПСБ), участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - пептидогликана. Связывание БЛА с ферментами ведет к инаktivации последних, нарушению синтеза пептидогликана и, как следствие, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки.

Поскольку пептидогликан является обязательным компонентом микробной клетки, все микроорганизмы в той или иной степени чувствительны к антибиотикам этого класса.

Однако на практике реальная активность БЛА ограничивается их концентрациями в крови или очаге инфекции.

Если ПСБ не угнетаются при концентрациях антибиотиков, реально достижимых в организме человека, то говорят о природной устойчивости микроорганизма.

Однако истинной природной резистентностью к БЛА обладают только микоплазмы, так как у них отсутствует пептидогликан - мишень действия антибиотиков.

Кроме уровня природной чувствительности (или резистентности), клиническую эффективность БЛА определяет наличие у микроорганизмов приобретенной устойчивости.

Приобретенная резистентность формируется при изменении одного из параметров, определяющих уровень природной чувствительности микроорганизма. Ее механизмами могут быть:

- ✓ Снижение аффинности ПСБ к антибиотикам.
- ✓ Снижение проницаемости внешних структур микроорганизма.
- ✓ Появление новых бета-лактамаз или изменение характера экспрессии имеющихся.

Ведущим механизмом формирования резистентности микроорганизмов к пенициллинам является выработка ими особых ферментов – б-лактамаз, разрушающих б-лактамное кольцо.

Пенициллины широко используются в клинической практике, как у взрослых, так и у детей, большинство из них разрешено для использования при беременности и кормлении грудью.

Общие свойства:

- Бактерицидное действие.
- Низкая токсичность.
- Выведение в основном через почки.
- Широкий диапазон дозировок.

- Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспоридами и карбапенемами.
- Широкий терапевтический диапазон;
- Наличие препаратов для парентерального введения и приема внутрь.

2.1 ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Природные пенициллины имеют узкий спектр активности, действуя преимущественно на непродуцирующую β -лактамазы грамположительную и анаэробную флору, спирохеты, а также некоторые грамотрицательные кокки семейства нейссерий.

Бензилпенициллин

Синоним: Пенициллин

Первый природный антибиотик, который продолжает оставаться одним из основных антибактериальных препаратов.

Достоинства

- Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.).
- Низкая токсичность.
- Низкая стоимость.

Недостатки

- Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, бактероидов.
- Высокая степень аллергических реакций, перекрестная со всеми пенициллинами.

Таблица 2.2

Спектр активности

Грам (+) кокки:	стрептококки (особенно БГСА), включая пневмококки; энтерококки (устойчивы к низким концентрациям); стафилококки, однако большинство штаммов (<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>) устойчивы, так как вырабатывают β -лактамазы.
Грам (-) кокки:	менингококки; гонококки (в большинстве случаев устойчивы).
Грам (+) палочки:	листерии, возбудители дифтерии, сибирской язвы.
Спирохеты:	бледная трепонема, лептоспиры, боррелии.
Анаэробы:	спорообразующие - клостридии; неспорообразующие - пептококк, пептострептококки, фузобактерии (основной представитель неспорообразующих анаэробов кишечника <i>B.fragilis</i> устойчив); актиномицеты.

Фармакокинетика

Пенициллин разрушается в кислой среде желудка и β -лактамазами кишечной флоры, поэтому не применяется внутрь.

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, создавая высокие концентрации во многих тканях и органах. Проникает через плаценту.

Плохо проходит через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, а также в предстательную железу. При менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

Пенициллин не метаболизируется, выводится из организма почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 30 минут, при тяжелой почечной недостаточности может возрасти до 10 часов, что требует коррекции дозы.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции: сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности. *Меры профилактики:* тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения.
- Местнораздражающее действие, особенно при внутримышечном введении калиевой соли.
- Нейротоксичность: судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности, при эндолумбальном введении более 10 тыс ЕД натриевой соли пенициллина.
- Нарушения электролитного баланса - гиперкалиемия при использовании высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн ЕД содержит 1,7 ммоль калия). У пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

Лекарственные взаимодействия

- I. В случае сочетания с макролидами или тетрациклинами (например, при внебольничной пневмонии) отмечается аддитивный эффект. Существовавшие ранее предположения о возможном антагонизме между пенициллином и этими препаратами не подтвердились.
- II. Не рекомендуется сочетать пенициллин с сульфаниламидами вследствие микробиологического антагонизма и возрастания риска аллергических реакций.
- III. Синергизм при сочетании с аминогликозидами, но их *нельзя смешивать в одном шприце*, так как при этом отмечается инактивация аминогликозидов.

Показания

Инфекции, вызванные бета-гемолитическим стрептококком А (БГСА):

- тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- Внебольничная пневмококковая пневмония.
- Менингит у детей старше 2 лет и у взрослых.
- Бактериальный эндокардит - обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Боррелиоз (болезнь Лайма).
- Сибирская язва
- Анаэробные инфекции: клостридиальные - газовая гангрена, столбняк; неклостридиальные (вызванные неспорообразующими анаэробами) при локализации процесса выше диафрагмы.
- Актиномикоз.

Дозировка

Взрослые

При инфекциях средней тяжести и высокой чувствительности микрофлоры - 2-4 млн ЕД/сут в 4 введения внутримышечно. При тонзиллофарингите - 500 тыс ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней. При тяжелых инфекциях - 6-12 млн ЕД/сут, внутримышечно или внутривенно каждые 4-6 ч.

При локализации инфекции в труднодоступном для пенициллина месте (менингит, эндокардит) - 18-24 млн ЕД/сут, в 6 введений внутривенно или/и внутримышечно.

Дети

Внутривенно или внутримышечно - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 4 введения, при тонзиллофарингите по 500 тыс ЕД каждые 12 ч в течение 10 дней. При менингите - 300-400 тыс ЕД/кг/сут в 6 введений внутривенно и/или внутримышечно.

Формы выпуска

Флаконы по 125, 250, 500 тыс и 1 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой или калиевой соли.

Феноксиметилпенициллин

Синоним: Мегациллин

По спектру активности не отличается от пенициллина, но более стабилен при приеме внутрь.

Всасывается в ЖКТ на 60%, причем пища мало влияет на биодоступность.

Высоких концентраций препарата в крови не создается; прием 0,5 г феноксиметилпенициллина внутрь примерно соответствует введению 300 тыс ЕД пенициллина. $T_{1/2}$ - около 1 ч.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Диспептические расстройства.

Показания

- Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:
- Тонзиллофарингит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.
- Профилактика пневмококковых инфекций у лиц после спленэктомии.

Дозировка

Взрослые

По 0,25-0,5 г каждые 6 ч. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 8 ч или по 0,5 г каждые 12 ч, обязательно в течение 10 дней. Для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г каждые 12 ч. Принимать внутрь за 1 ч до еды.

Дети

Внутрь - 30-50 мг/кг/сут в 3-4 приема. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 12 ч, обязательно в течение 10 дней.

Формы выпуска

Таблетки по 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; сироп; гранулы для приготовления суспензии.

Бензатин феноксиметилпенициллин

Синоним: Оспен

Является производным феноксиметилпенициллина. По сравнению с ним более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается. Биодоступность не зависит от пищи.

Показания

- Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:
- Тонзиллофарингит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - 3 млн ЕД/сут в 3-4 приема, независимо от еды.

Дети до 10 лет

Внутрь - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 3-4 приема.

Дети старше 10 лет

Внутрь - 3 млн ЕД/сут в 3-4 приема.

Формы выпуска

Таблетки по 250 тыс и 500 тыс ЕД; суспензия 750 тыс ЕД/5 мл.

2.2 ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕНИЦИЛЛИНА

К пролонгированным препаратам пенициллина (депо-пенициллинам) относятся:

- бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль бензилпенициллина), который имеет среднюю продолжительность действия (около 24 ч),

- бензатин бензилпенициллин, обладающий длительным действием (до 1-2 недель),
- а также их комбинированные препараты.

Эти препараты медленно всасываются при внутримышечном введении и не создают высоких концентраций в крови.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения.
- Синдром Онэ (Hoigne) - ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.
- Синдром Николау (Nicholau) - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

Профилактика сосудистых осложнений: строгое соблюдение техники введения - внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы с помощью широкой иглы, при обязательном горизонтальном положении пациента. Перед введением необходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.

Показания

Инфекции, вызванные высокочувствительными к пенициллину микроорганизмами:

- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит;
- Сифилис.
- Профилактика сибирской язвы после контакта со спорами (бензилпенициллин прокаин)
- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки, рецидивирующей рожи.

Бензилпенициллин прокаин

При внутримышечном введении терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 12-24 ч, однако концентрации ниже, чем при введении эквивалентной дозы бензилпенициллина натриевой или калиевой соли. $T_{1/2}$ - 24 ч.

Применяется при нетяжелой пневмококковой пневмонии, стрептококковом тонзиллофарингите (альтернатива бензилпенициллину при невозможности выполнения частых инъекций).

Обладает местноанестезирующим действием, противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин).

Дозировка

Взрослые

Внутримышечно - 600 тыс-1,2 млн ЕД/сут в 1-2 введения. Для профилактики сибирской язвы - по 1,2 млн ЕД каждые 12 ч в течение 2 мес.

Дети

Внутримышечно - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 1-2 введения. Для профилактики сибирской язвы - по 25 тыс ЕД/кг каждые 12 ч в течение 2 мес.

Формы выпуска

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс и 1,2 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

Бензатин бензилпенициллин

Синоним: Бициллин-1, Экстенциллин, Ретарпен

Действует более длительно, чем бензилпенициллин прокаин, до 1-2 недель. После внутримышечного введения пиковая концентрация отмечается через 24 ч у детей и через 48 ч у взрослых. $T_{1/2}$ – около 5 дней.

Дозировка

Взрослые

По 1,2-2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе - 2,4 млн ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 введения); для профилактики ревматической лихорадки и рецидивирующей рожи - 1,2-2,4 млн ЕД 1 раз в месяц. Препарат вводится строго внутримышечно.

Дети

Внутримышечно - 1,2 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки - 600 тыс-1 млн ЕД 1 раз в месяц.

Формы выпуска

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс, 1,2 млн и 2,4 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

Бициллин-3

Состав: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин в равных количествах. Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

Дозировка

Взрослые и дети

Внутримышечно - 1,2 млн ЕД однократно.

Формы выпуска

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс, 900 тыс и 1,2 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

Бициллин-5

Состав: 1 часть бензилпенициллин прокаина, 4 части бензатин бензилпенициллина. Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

Дозировка

Взрослые и дети

Внутримышечно - 1,5 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки - 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц.

Формы выпуска

Флаконы по 1,5 млн ЕД пор. для приготовления раствора для инъекций.

2.3 АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Антибиотики данной группы устойчивы к действию пенициллиназы, которую продуцируют более 70% штаммов золотистого стафилококка, поэтому применяются при стафилококковых инфекциях.

Спектр противомикробного действия этих препаратов сходен с природными пенициллинами, однако они уступают им в антимикробной активности.

Единственным преимуществом является стабильность в отношении стафилококковых бета-лактамаз, в связи с чем эти полусинтетические пенициллины считаются препаратами выбора при лечении доказанной или предполагаемой стафилококковой инфекции (кожи и мягких тканей, костей и суставов, при эндокардите и абсцессе мозга).

Оксациллин

Спектр активности

Главное клиническое значение имеет активность против пенициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (PRSA).

В то же время, он значительно слабее действует на пенициллиночувствительные микроорганизмы, особенно на стрептококки и пневмококки.

Практически не активен против гонококка и энтерококка.

Серьезной клинической проблемой является распространение нозокомиальных (госпитальных) штаммов золотистого стафилококка (более 30%), устойчивых к оксациллину. Такие метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*, обозначаемые аббревиатурой MRSA (по названию первого антистафилококкового пенициллина – метициллина), устойчивы ко всем пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, макролидам и многим другим антибиотикам.

Фармакокинетика

Оксациллин устойчив в кислой среде, но плохо всасывается в ЖКТ – всего на 20–30% при приеме натощак и еще меньше после еды.

При приеме оксациллина внутрь в крови создаются не высокие концентрации, поэтому его следует применять только парентерально.

Частично метаболизируется в печени и имеет двойной путь элиминации – через почки и через билиарную систему, поэтому не кумулирует при почечной недостаточности. Период полувыведения – 0,5–1 час.

Нежелательные реакции

Диспептические расстройства, реже нейтропения, снижение уровня гемоглобина. При использовании в дозах более 6 г в сутки может отмечаться повышение активности трансаминаз печени, иногда сопровождаемое лихорадкой, тошнотой, рвотой, эозинофилией.

Показания

Оксациллин применяется при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, эндокардите. Не рекомендуется использовать при инфекциях другой этиологии (например, стрептококковых).

С учетом низкой биодоступности оксациллина, назначаемого внутрь, при тяжелых инфекциях его следует применять только парентерально.

Дозировка

Взрослые 4 г. – 12 г. в сутки в/м, в 4-6 введений, перорально 0,5-1,0 в 4 приема.

Дети.

Парентерально 200-300 мг/кг/сут в 4-6 введений; в/м, в/в.

2.4 ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

Группа представлена полусинтетическими аминопенициллинами – *ампициллином* и *амоксициллином*. В отличие от природных и антистафилококковых пенициллинов они активны против некоторых аэробных грамотрицательных бактерий, не продуцирующих β -лактамазы.

Ампициллин

Основной пенициллин расширенного спектра для парентерального применения.

Спектр активности

Главная особенность – действие на ряд грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, индолтрицательный протей) и гемофильную палочку (*H. influenzae*).

Следует учитывать, что в процессе многолетнего применения ампициллина многие штаммы перечисленных микроорганизмов выработали к нему резистентность.

По активности против кокковой флоры ампициллин близок пенициллину, несколько лучше действует на энтерококки, но хуже на стрептококки.

Инактивируется стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действует на PRSA.

Обладает высокой активностью против листерий.

Природной устойчивостью к ампициллину обладают клебсиелла, энтеробактер, серрация и многие другие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций.

Фармакокинетика

При приеме натощак ампициллин всасывается в ЖКТ на 30–40%.

Пища почти в 2 раза снижает его биодоступность. Хорошо всасывается при внутримышечном введении. Распределяется в организме аналогично пенициллину.

Выводится преимущественно с мочой и частично с желчью. Период полувыведения – 1 час, при тяжелой почечной недостаточности возрастает до 8–10 часов, поэтому режим дозирования в этом случае требует коррекции.

Нежелательные реакции

Кроме свойственных всем пенициллинам аллергических реакций, ампициллин у 5–10% пациентов может вызывать макулопапулезную ("ампициллиновую") сыпь, которая не является аллергической, обычно не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата.

У пациентов с инфекционным мононуклеозом сыпь отмечается почти в 100% случаев. Риск ее развития возрастает также при цитомегалии, хроническом лимфолейкозе и сопутствующем приеме аллопуринола.

Со стороны ЖКТ могут отмечаться различные диспептические и диспепсические расстройства, чаще всего диарея.

Показания

- ЛОР-инфекции (средний отит, синусит),

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония),
- кишечные инфекции (чаще при шигеллезе),
- инфекции желчевыводящих и мочевыводящих путей.

В связи с довольно высокой распространенностью б-лактамазопродуцирующих штаммов многих возбудителей инфекций дыхательных (*H.influenzae*) и мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей, клебсиелла) возможность эмпирического назначения ампициллина определяется особенностями резистентности микрофлоры в конкретном регионе.

- Ампициллин применяется для лечения менингита, в том числе листериозного.
- Как альтернатива бензилпенициллину ампициллин может использоваться при инфекционном эндокардите в сочетании с гентамицином или стрептомицином.

С практической точки зрения очень важно то, что пероральный прием ампициллина при лечении большинства инфекций (кроме кишечных) может быть малоэффективным в связи низкой биодоступностью.

Для внутримышечного введения ампициллин следует разводить водой для инъекций (но не новокаином!), а для внутривенного он растворяется в 0,9% растворе натрия хлорида.

Использовать необходимо свежеприготовленные растворы, так как при хранении более 1 часа активность препарата резко снижается.

Дозировка

Внутрь. Взрослые: 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды. Дети: 30-50 мг/кг/сут в 4 приема. *Парентерально.* Взрослые: 2-6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите - 8-12 г/сут в 4-6 введений. Дети: старше 1 мес: 50-100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите - 0,3 г/кг/сут в 6 введений.

Амоксициллин

Синоним: Флемоксин солютаб, Хиконцил

Производное ампициллина с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Спектр активности

По антимикробному спектру амоксициллин близок к ампициллину, и у микрофлоры, как правило, отмечается перекрестная резистентность к обоим антибиотикам.

Отличия: Амоксициллин обладает наибольшей активностью среди всех пероральных пенициллинов (и цефалоспоринов) против пневмококков, включая и умереннорезистентные к пенициллину.

В отличие от ампициллина высоко активен против *Helicobacter pylori*. Слабее действует на шигеллы.

Фармакокинетика

В ЖКТ всасывается в 2–2,5 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность препарата практически не зависит от пищи.

По сравнению с ампициллином создает более высокие и стабильные концентрации в крови и бронхиальном секрете.

Выводится с мочой.

В отличие от ампициллина, амоксициллин активно секретируется с желудочным соком, создавая в нем высокие уровни. В связи с тем, что амоксициллин всасывается в проксимальной части ЖКТ, в дистальных отделах концентрации антибиотика низкие, поэтому его не рекомендуется применять при кишечных инфекциях.

Нежелательные реакции

Переносится лучше, чем ампициллин. Диспепсические расстройства, особенно диарея, возникают значительно реже.

Клиническое применение

Амоксициллин является препаратом первого ряда для лечения *острых ЛОР-инфекций* (средний отит, синусит) и *инфекций нижних отделов дыхательных путей* (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) *от легкого до среднетяжелого течения*. Однако, как и в случае с ампициллином, следует учитывать локальные данные о резистентности возбудителей. Амоксициллин может использоваться *при инфекциях желчевыводящих и мочевыводящих путей, брюшном тифе, для профилактики эндокардита перед эндоскопическими и стоматологическими манипуляциями*.

Амоксициллин *входит в схемы эрадикации H.pylori при язвенной болезни*. Практикующаяся иногда замена его ампициллином или оксациллином неравноценна и ошибочна.

Внутри

Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч; для профилактики эндокардита - 3,0 г однократно. Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема.

Таблица 2.3

Различия между ампициллином и амоксициллином

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
➤ пневмококка	++	+++
➤ H. pylori	+	+++
➤ сальмонелл	++/+++	+++
➤ шигелл	+++	+
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий, нестабильный	Высокий, стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко

2.5 АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Термин “антисинегнойные” был предложен для обозначения группы полусинтетических пенициллинов расширенного спектра, обладающих активностью против синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) – одного из возбудителей наиболее тяжелых нозокомиальных инфекций, чаще всего встречающихся в отделениях интенсивной терапии.

Выделяются подгруппы:

- карбоксипенициллинов (карбенициллин, тикарциллин)
- уреидопенициллинов (азлоциллин, пиперациллин).

Последние более активны, лучше переносятся пациентами, меньше кумулируются в организме при почечной недостаточности.

По убывающей антисинегнойной активности препараты можно расположить в следующем порядке:

азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин.

Основным показанием к применению антисинегнойных пенициллинов является синегнойная инфекция, при которой они должны назначаться внутривенно в высоких дозах и обязательно в сочетании с аминогликозидами II-III поколений (но нельзя смешивать эти антибиотики в одном шприце или инфузионной системе).

Клиническое значение антисинегнойных пенициллинов за последние годы снизилось, поскольку резистентность *P.aeruginosa* к ним повсеместно выше, чем к другим антибиотикам, действующим на синегнойную палочку (цефтазидиму, цефепиму, цiproфлоксацину, амикацину).

По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), 50% штаммов синегнойной палочки, выделенных в отделениях интенсивной терапии 9 городов России, резистентны к пиперациллину, в то время как к цiproфлоксацину устойчивы 15%, к цефтазидиму – 11%, к амикацину – 7% штаммов.

Антисинегнойные пенициллины не рекомендуется применять в качестве монотерапии, так как возможно быстрое развитие устойчивости микробов в процессе лечения; они обычно назначаются в комбинации с другими антимикробными средствами. Применение этих антибиотиков при внебольничных инфекциях нецелесообразно как по микробиологическим, так и по фармакоэкономическим соображениям.

Наиболее частые побочные осложнения при применении антисинегнойных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

- В связи с тем, что карбоксипенициллины применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, при их применении происходит значительное поступление натрия в организм, что нежелательно для больных с хронической сердечной или почечной недостаточностью.

Риск развития гипокалиемии имеется при применении карбенициллина, что наряду с возможной гипернатриемией нежелательно для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

➤ Кровоточивость на фоне применения антисинегнойных пенициллинов связана с развитием дисфункции мембран тромбоцитов и чаще наблюдается при использовании карбоксипенициллинов. При лечении больных с почечной недостаточностью или перед операциями предпочтительнее назначение уреидопенициллинов, а не карбенициллина или тикарциллина из-за риска развития геморрагических осложнений.

Карбенициллин

В мировой практике больше не используется в связи с низкой антисинегнойной активностью, устойчивостью многих штаммов *P.aeruginosa* и частым развитием нежелательных реакций, таких как нарушение агрегации тромбоцитов, тремор, судороги, флебиты, нарушения электролитного баланса в виде гипернатриемии или гипокалиемии.

Дозирование

В/в. Взрослые и дети: 0,4-0,6 г/кг/сут в 6-8 введений. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30-60 мин.

Азлоциллин

Синоним: Секуропен

Превосходит по антисинегнойной активности карбенициллин, но уступает пиперациллину. В отличие от карбенициллина действует на клебсиеллу, серрацию, более активен против энтерококков и бактероидов. По сравнению с карбенициллином лучше переносится.

Дозирование

В/в. Взрослые: 0,2-0,35 г/кг/сут в 4-6 введений. Дети: старше 1 мес: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4 введения. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

Пиперациллин

Среди антисинегнойных пенициллинов имеет наиболее высокую активность и самый широкий спектр действия.

На *P.aeruginosa* действует сильнее, чем карбенициллин и азлоциллин (но, как уже отмечалось, высока частота вторичной резистентности). Обладает активностью против представителей семейства *Enterobacteriaceae* – кишечной палочки, протей, энтеробактера, клебсиеллы, серрации. Чувствительны некоторые неферментирующие микроорганизмы (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*), вызывающие нозокомиальные инфекции.

Так же, как и азлоциллин, пиперациллин имеет двойной путь экскреции (через почки и билиарную систему), создает высокие уровни в желчи, в 10 раз превышающие концентрации в крови. Переносится значительно лучше, чем карбенициллин.

Дозирование.

В/в. Взрослые: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений. Дети: 0,15-0,3 г/кг/сут в 3-4 введения. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

2.6 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Существует две группы комбинированных пенициллинов:

(1) сочетания пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз – так называемые ингибиторозащищенные пенициллины: Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав, Аугментин); Ампициллин/сульбактам (Уназин); Тикарциллин/клавуланат (Тиментин); Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

(2) сочетания двух пенициллинов: Ампициллин/оксациллин (Ампиокс).

Ингибиторозащищенные пенициллины

Наиболее распространенным механизмом защиты бактерий от β -лактамных антибиотиков, в первую очередь – от пенициллинов, является выработка особых ферментов – β -лактамаз, которые разрушают β -лактамное кольцо – важнейший структурный элемент этих препаратов, обеспечивающий их бактерицидное действие.

Данный механизм является одним из ведущих для формирования антибиотикорезистентности у таких важных в клиническом отношении микроорганизмов, как:

- золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*),
- гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*),
- моракселла (*Moraxella catarrhalis*),
- энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.),
- анаэробы (*Bacteroides fragilis*), и многих других.

В зависимости от спектра действия β -лактамазы можно условно разделить на три типа:

1 – пеницилиназы, разрушающие пенициллины;

2 – β -лактамазы широкого спектра, разрушающие пенициллины и цефалоспорины I–II поколений;

3 – β -лактамазы расширенного спектра, разрушающие пенициллины, цефалоспорины всех поколений и монобактамы.

В целях преодоления β -лактамазной резистентности были разработаны специальные ингибиторы β -лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам.

На этой основе созданы комбинированные препараты, содержащие β -лактамный антибиотик и один из ингибиторов β -лактамаз. Включение ингибитора значительно расширяет спектр микробиологической активности ан-

тибиотика и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную резистентность.

По силе ингибирующего действия клавулановая кислота и тазобактам несколько превосходят сульбактам, однако существенного клинического значения это не имеет.

Следует отметить, что ингибиторы β -лактамаз позволяют преодолеть только один из механизмов антибиотикорезистентности. В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией этих ферментов (например, метициллинорезистентный *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, синегнойная палочка), ингибиторозащищенные пенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Ингибиторозащищенные пенициллины, в зависимости от антибиотика, включенного в комбинацию, отличаются друг от друга по микробиологической активности, в меньшей степени по фармакокинетике, режимам дозирования и особенностям клинического применения.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины. К ингибиторозащищенным аминопенициллинам относятся амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав) и ампициллин/сульбактам, близкие по спектру активности и клиническому использованию.

Спектр активности

По активности против стрептококков, включая *S.pyogenes* и *S.pneumoniae*, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам не отличаются от амоксициллина и ампициллина. В то же время, ингибиторозащищенные аминопенициллины действуют на широко распространенные штаммы стафилококков, вырабатывающие β -лактамазы и устойчивые к пенициллину и аминопенициллинам. По сравнению с "незащищенными" аминопенициллинами спектр действия амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама расширен в отношении грамотрицательных бактерий. К ним чувствительны продуцирующие β -лактамазы штаммы *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter diversus*. Наряду с этим ряд энтеробактерий (*Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.) и *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы. Ингибиторозащищенные аминопенициллины обладают высокой антианаэробной активностью, которая распространяется на традиционно устойчивые к "незащищенным" пенициллинам бактероиды, в том числе *B.fragilis*.

Состав препаратов

Амоксициллин/клавуланат состоит из амоксицилина и клавуланата калия. Соотношения компонентов в препаратах для приема внутрь – 2:1 и 4:1 (за рубежом выпускается также в соотношении 9:1), в парентеральной форме – 5:1.

Ампициллин/сульбактам для парентерального введения имеет фиксированное соотношение компонентов – 2:1. Для приема внутрь используется не простая их смесь, а особое химическое соединение – двойной эфир ампициллина и сульбактама сультамициллин, представляющий собой пролекарство.

Фармакокинетика

Компоненты амоксициллина/клавуланата хорошо всасываются при приеме внутрь, причем пища практически не влияет на их биодоступность.

Ампициллин/сульбактам в процессе всасывания гидролизуеться с высвобождением эквимолярных количеств ампициллина и сульбактама. При этом биодоступность ампициллина оказывается более высокой, чем при использовании обычного ампициллина. Пиковая концентрация препаратов в крови развивается через 1 час. Хорошо распределяются в организме, создают высокие концентрации в легких, плевральной и перитонеальной жидкости, среднем ухе, придаточных пазухах носа. Плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в предстательную железу. Клавуланат на 50% метаболизируется в печени. Выведение осуществляется почками, при этом создаются очень высокие концентрации в моче. Период полувыведения амоксициллина/клавуланата составляет 0,8–1,2 часа, ампициллина/сульбактама – в пределах 1 часа.

Нежелательные реакции

- Как и другие пенициллины, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам могут вызвать аллергические реакции.
- Кроме того, могут отмечаться диспептические и диспепсические расстройства, причем диарея чаще, чем при применении амоксициллина.
- В целях профилактики диареи амоксициллин/клавуланат лучше принимать в начале приема пищи.
- В очень редких случаях амоксициллин/клавуланат может отрицательно влиять на функцию печени, что проявляется транзиторным повышением активности трансаминаз, холестатической желтухой. Как правило, это отмечается у пожилых пациентов при исходных заболеваниях печени, поэтому у них необходим особо тщательный клинический и лабораторный контроль.

Клиническое применение

Ингибиторозащищенные аминопенициллины являются одними из препаратов выбора для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

- средний отит,
- синусит,
- эпиглоттит,
- обострение хронического бронхита,

➤ внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Они особо рекомендуются в тех случаях, когда предполагается инфекция, вызванная β -лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae*, например, при *эпиглоттите*, частых обострениях хронического бронхита с выраженной обструкцией у пожилых людей, ослабленных пациентов или получающих глюкокортикоиды.

Высокая антианаэробная активность дает возможность применять препараты при *аспирационной пневмонии*.

Антибиотики широко применяются при *инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей* (включая *диабетическую стопу*), *костей, суставов, раневой инфекции после укусов человека или животного, интраабдоминальных инфекциях*, а также *инфекциях органов малого таза*.

Важной областью их использования является профилактика инфекций при абдоминальных, колоректальных и гинекологических операциях.

Дозирование

Амоксициллин/клавуланат: Внутрь (во время еды). Взрослые: 0,375-0,625 г каждые 8-12 ч. Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема В/в. Взрослые: 1,2 г каждые 6-8 ч. Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения.

Ампициллин/сульбактам: Внутрь. Взрослые: 0,375-0,75 г каждые 12 ч. Дети: 50 мг/кг/сут в 2 приема. Парентерально. Взрослые: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения. Дети: 150 мг/кг/сут. в 3-4 введения.

Формы выпуска

Амоксициллин/клавуланат: Порошок для приготовления суспензий для приема внутрь 0,156/5 мл для детей; 0,312/ 5 мл. Таблетки 0,375 ; 0,625 ; 1,0 . Порошок для капельных введений 0,063/мл. Порошок лиофилизированный для инъекций 0,6; 1,2.

Ампициллин/сульбактам: Табл. 0,375. Порошок для приготовления суспензий для приема внутрь 0,25/5 мл. Порошок лиофилизированный для инъекций 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 3,0 во флаконе.

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

В эту группу входят тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам.

Их принципиальными отличиями от амоксициллина/ клавуланата и ампициллина/сульбактама являются:

- активность против *P.aeruginosa*, причем по степени активности эти препараты не превосходят тикарциллин и пиперациллин. Это связано с тем, что для синегнойной палочки характерна выработка β -лактамаз класса С, устойчивых к ингибиторам;

- отсутствие лекарственных форм для применения внутрь, в связи с чем эти антибиотики вводятся внутривенно, причем в более высоких дозах на килограмм массы тела.

Состав препаратов

- Тикарциллин/клавуланат состоит из тикарциллина, относящегося к карбоксипенициллинам, и клавуланата калия в соотношении 30:1.
- Пиперациллин/тазобактам включает пиперациллин, являющийся уреидопенициллином, и тазобактам в соотношении 8:1.

Спектр активности

Пиперациллин/тазобактам по активности против стрептококков (включая пневмококки) практически равноценен природным и аминопенициллинам. Действует на стафилококки (кроме метициллинорезистентных штаммов). Тикарциллин/клавуланат менее активен против грамположительных кокков. К ингибиторозащищенным антисинегнойным пенициллинам чувствительны многие грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), *P.aeruginosa*.

Пиперациллин/тазобактам активен также против таких неферментирующих бактерий, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Оба препарата обладают высокой антианаэробной активностью, действуют на спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, включая *B.fragilis*.

Фармакокинетика

Применяются только внутривенно. По распределению существенно не отличаются от других пенициллинов. Тикарциллин/клавуланат выводится почками, период его полувыведения значительно возрастает при почечной недостаточности. Пиперациллин/сульбактам имеет двойной путь экскреции – через почки и через билиарную систему.

Нежелательные реакции

Возможно появление тремора, судорог, развитие гипернатриемии или гипокалиемии (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

Клиническое применение

- Нозокомиальная пневмония (в том числе *аспирационная* и *вентиляционная*),
- Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (включая *диабетическую стопу*),
- Интраабдоминальные инфекции,

- Инфекции органов малого таза,
- Пиелонефрит,
- Сепсис.

Пиперциллин/ тазобактам не назначается детям до 12 лет.

Дозировка

Тикарциллин/клавуланат: В/в. Взрослые: 3,1 г каждые 6-8 ч, при тяжелых инфекциях - каждые 4 ч. Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

Пиперациллин/тазобактам: В/в. Взрослые и дети старше 12 лет: 2,25-4,5 г каждые 6-8 ч. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

Форма выпуска

Тикарциллин/клавуланат: Порошок лиофилизированный для инфузий 1,6 и 3,2 во флаконах.

Пиперациллин/тазобактам: Порошок лиофилизированный для инфузий 2,25 г и 4,5 г во флаконах.

Сочетания двух пенициллинов

Ампициллин/оксациллин

Синоним: Ампиокс

Комбинация ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения). Сочетает расширенный антимикробный спектр действия ампициллина и антистафилококковую (кроме MRSA) активность оксациллина.

В России комбинация ампициллина с оксациллином еще сохраняет популярность у врачей, хотя нет объективных оснований для этого. Эффективность при приеме внутрь в значительной степени ограничивается низкой биодоступностью компонентов. В препарате для парентерального введения доля оксациллина является заниженной. Введение эффективной дозы оксациллина (8 г в сутки) возможно только при одновременном введении 16 г ампициллина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г). Ампициллин/оксациллин используется при внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей и др. Не следует применять препарат для лечения нозокомиальных инфекций.

Фармакокинетические характеристики пенициллинов

Препараты	Всасывание в желудочно-кишечном тракте, %	Снижение всасывания под влиянием пищи	Связывание с белками, %	Экскреция	T 1/2	
					норма	клиренс креатин < 10 мл/мин
<i>Природные:</i>						
бензилпенициллин	20	-	60	Почки	0,5	10
феноксиметилпенициллин	60	Нет	78	Почки	1	4
Антистафилококковые:						
оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0,5	1
<i>Расширенного спектра:</i>						
ампициллин	40	Да	17	Почки		8
амоксициллин	75-93*	Нет	17	Почки		8
<i>Антисинегнойные:</i>						
карбенициллин	-	-	47	Почки		15
азлоциллин	-	-	30	Почки, печень		5
пиперациллин	-	-	50	Почки, печень		4
<i>Ингибиторозащитные:</i>						
амоксициллин / клавуланат	90	Нет	17	Почки		8
	75		9	Почки, печень		
ампициллин / сульбактам	50	Нет	17	Почки		8
	70-80		38	Почки		
Тикарциллин / клавуланат	-	-	45	Почки		15
			9	Почки, печень		
Пиперациллин / тазобактам		-	50	Почки, печень		4
			16	Почки		
* Наиболее высокой биодоступностью (93%) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина						

2.7 ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Создание и внедрение в клиническую практику антибиотиков класса цефалоспоринов явилось, безусловно, одним из важнейших событием в истории химиотерапии бактериальных инфекции. В настоящее время, очевидно, что по ряду важнейших параметров: спектру антибактериального действия, фармакокинетике, безопасности и др., цефалоспорины превосходят антибиотики многих других классов, чем и объясняется их статус антибактериальных средств, наиболее широко применяемых во многих странах мира.

Популярность этих антибиотиков объясняется наличием у них многих положительных качеств, в их числе:

- Широкий спектр антимикробного действия с учетом всех препаратов этого класса, охватывающий практически все микроорганизмы, за исключением энтерококков, хламидий и микоплазм;
- Бактерицидный механизм действия;
- Устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений;
- Хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений;
- Простота и удобство дозирования.
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллин.
- Не действуют на энтерококки, листерии, MRSA.
- Синергизм с аминогликозидами

Химическая структура

Цефалоспорины представляют собой бициклические соединения, состоящие из бета-лактамного и дигидротиазинового колец. Оба кольца и составляют 7-аминоцефалоспоровую кислоту (7-АЦК) - общее ядро молекулы цефалоспоринов. При этом модификация химической структуры 7-АЦК сопровождается существенными изменениями свойств (антибактериальной активности, параметров фармакокинетики и пр.) соответствующего соединения.

Механизм действия

Антибактериальная активность цефалоспоринов, как и других бета-лактамных антибиотиков, обусловлена торможением синтеза пептидогликана - структурной основы микробной стенки. Важно также подчеркнуть, что бактерицидный эффект цефалоспоринов реализуется только в процессе роста и размножения микроорганизмов, тогда как "покоящиеся" клетки неуязвимы для действия антибиотиков.

Классификация основана на их спектре антимикробной активности.

В клинической практике наиболее часто применяются цефалоспорины I, II и III поколений, в последние годы появились препараты, которые были отнесены к цефалоспорином IV поколения.

Кроме этого их принято разделять на парентеральные и пероральные и по преимущественной активности. Например, цефалоспорины с антисинегнойным действием (цефоперазон, цефтазидим, цефепим) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5

Цефалоспорины			
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные
цефазолин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром
Оральные	цефамандол	цефтриаксон	цефепим
цефалексин	цефокситин*	цефодизим	
цефадроксил	цефотетан*	цефтизоксим	
цефрадин	цефметазол*	цефоперазон**	
	Оральные	цефпирамид**	
	цефаклор	цефтазидим**	
	цефуроксим-аксетил	Оральные	
		цефиксим	
		цефподоксим	
		цефтибутен	
<p>П р и м е ч а н и е: *препараты, обладающие выраженной антианаэробной активностью (цефамицины); **препараты, обладающие выраженной активностью в отношении <i>P. aeruginosa</i> и неферментирующих микроорганизмов.</p>			

Спектр действия

Цефалоспорины 1-го поколения характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия, преимущественно в отношении грамположительных кокков. Цефалоспорины 2-го поколения демонстрируют переменную активность в отношении грамположительных кокков и более выраженное действие против грамотрицательных бактерий. Несмотря на относительно высокую активность цефамицинов в отношении грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, их также относят к цефалоспорином 2-го поколения. Цефалоспорины, оказывающие выраженное бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, объединены в рубрику цефалоспоринов 3-го поколения; часть из них характеризуется ограниченной активностью в отношении грамположительных кокков, особенно метициллинчувствительных штаммов *S.aureus*.

По активности в отношении *P.aeruginosa* препараты распределены в порядке убывания цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим.

К этому же поколению отнесен и цефоперазон/сульбактам, хотя клиническое значение этого препарата состоит в том, что он активен преимущественно против *P.aeruginosa*. Цефепим и цефпиром (4-е поколение цефалоспоринов) демонстрируют наиболее широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии (большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*) (Таблица 2.6).

Таблица 2.6

Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов в зависимости от поколений

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	грамположительных	грамотрицательных
1-е	++++	+
2-е	+++	++
3-е	+	+++
4-е	++	++++

Показания

Цефалоспорины I поколения

Основным показанием для применения **цефазолина** в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекций МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недоста-

точно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

Цефалексин:

- Стрептококковый тонзилит (препарат второго ряда);
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Цефалоспорины II поколения

Цефуросим:

- Внебольничная пневмония, требующая госпитализации;
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;
- Инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- Периопериционная профилактика в хирургии

Цефуросим аксетил, цефаклор:

- Инфекция ВДП и НДП (острый средний отит, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- Инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.
- Цефуросим и цефуросим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции:

- Острая гонорея;
- ОСО (цефтриаксон).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:
- Инфекции НДП;
- Тяжелые формы инфекций МВП;
- Тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- Интраабдоминальные инфекции;
- Инфекции органов малого таза;
- Генерализованный сальмонеллез;
- Менингит;
- Сепсис.

Цефтазидим, цефоперазон

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.

- Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).
- Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМП других групп.

Цефиксим, цефтибутен

- Инфекции МВП: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.
- Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).

Цефоперазон/сульбактам

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
 - Интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;
 - Инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - Осложненные инфекции МВП;
 - Сепсис.
- Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефалоспорины IV поколения

Цефпиром

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
 - Инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - Осложненные инфекции МВП;
 - Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
 - Интраабдоминальные инфекции;
 - Сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Фармакокинетика

Ряд препаратов (цефалексин, цефуроксим и др.) способен абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте. При приеме препаратов быстро достигается максимальная концентрация их в сыворотке крови с последующим снижением ее ниже минимальной ингибирующей. Цефалоспорины для парентального вве-

Таблица 2.7

Фармакокинетические характеристики цефалоспоринов

Цефалоспорины	Всасывание при приеме внутрь	Снижение всасывания при совместном приеме с пищей	Биодоступность	Связывание с белками, %	T/2, Ч	Метаболизм	Пути выведения
<i>Парентеральные:</i>							
цефазолин	-	-	-	85	2	Нет	Почки 80%
цефуроксим	-	-	-	50	1.5	Нет	Почки 80-90%
цефотаксим	-	-	-	40	Цефотаксим 1 ч, дезацетилцефотаксим 1,5 ч	Да, 50%, метаболит дезацетилцефотаксим обладает антимикробной активностью	Почки 20-36% (цефотаксим)
цефтриаксон	-	-	-	85-95	5-7	Нет	Почки 60%, Печень 40%
цефоперазон	-	-	-	82-93	2	Нет	Печень 70-75%, Почки 25-30%
цефтазидим	-	-	-	10-15	2	Нет	Почки 80-90%
цефепим	-	-	-	19	2	Нет	Почки 85%
<i>Пероральные:</i>							
цефалексин	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	15	1	Нет	Почки 80%
цефуроксим аксетил	Быстро	Нет, наоборот лучше при приеме с пищей	Натошак 37%; с пищей 50-70%	50	1,5	Да, является пролекарством и во время всасывания гидролизует до активного цефуроксима	Почки 80-90%
цефаклор	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	25	0.5-1	Нет	Почки 85%
цефиксим	Быстро	Нет, но несколько замедляет	40-50%	65	3-4	Нет	Почки 50% печень 10%
цефтибутен	Быстро	Нет, но несколько замедляет	75-95%	60-65	2,5-3	Да	Почки 60-70% в неизмененном виде

дения могут быть назначены как внутривенно, так и внутримышечно (цефалотин показан только для внутривенного введения). При этом необходимо отметить, что внутримышечное введение большинства цефалоспоринов очень болезненное, в связи с чем в качестве растворителя рекомендуют использовать лидокаин.

Цефалоспорины легко проникают в различные ткани и среды организма, включая легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки. С терапевтических позиций большое значение имеет способность ряда цефалоспоринов (цефтриаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим) проникать в цереброспинальную жидкость. Большинство цефалоспоринов выводятся почками; при этом в моче создаются концентрации этих препаратов, во много раз превышающие минимально ингибирующие для большинства актуальных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. При снижении клубочковой фильтрации необходима соответствующая коррекция вводимой дозы антибиотика. Исключением из этого правила являются цефтриаксон и цефоперазон, экскретируемые преимущественно с желчью. Эти препараты не удаляются при гемодиализе, поэтому при проведении этой процедуры не требуется дополнительного увеличения дозы антибиотика.

При заболеваниях печени, даже в отсутствие асцита и его влияния на распределение антибиотика, существенно нарушается фармакокинетика большинства цефалоспоринов. Период полужизни большинства цефалоспоринов составляет 0,5-2 ч, и лишь у цефтриаксона достигает 8 ч. В связи с этим, а также с непостоянным и непродолжительным постантибиотическим эффектом необходимо строго придерживаться рекомендаций относительно кратности введения цефалоспоринов (Таблица 2.7).

Нежелательные реакции

В целом цефалоспорины хорошо переносятся, что является одной из причин их высокой популярности. При их применении возможны следующие нежелательные реакции.

- Аллергические реакции - крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины (особенно I поколения) увеличивается в 4 раза. В результате в 5-10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия. Поэтому при наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения противопоказаны.

- Гематологические реакции. Может отмечаться положительная проба Кумбса, в редких случаях - лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.

- Дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приеме алкоголя.

- Повышение активности трансаминаз.
- Флебиты (чаще при использовании цефалотина).
- Диспептические и диспепсические расстройства.

Противопоказания.

Аллергическая реакция на цефалоспорины, для цефалоспоринов I поколения аллергические реакции на пенициллины.

Цефалоспорины I поколения

Парентеральные препараты

Цефазолин

Синонимы: Цефамезин, Кефзол

Дозировка

Взрослые. Парентерально - по 1,0-2,0 г каждые 8-12 ч.

Профилактическое введение - 1,0-2,0 г за 0,5 ч до операции.

Дети. Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

Формы выпуска Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

Пероральные препараты

Цефалексин

Синоним: Кефлекс

Предупреждение

Не следует использовать цефалексин при острых отитах и синуситах, так как он обладает низкой активностью по отношению к *H. influenzae* и плохо проникает в синусы и среднее ухо.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,5-1,0 г каждые 6 ч независимо от приема пищи.

Дети. Внутрь - 45 мг/кг/сут в 3 приема.

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; капсулы по 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии; порошок для приготовления суспензии.

Цефадроксил

Синоним: Дуроцеф

По спектру активности сходен с цефалексином. Биодоступность - 95%. Главным отличием является более длительный $T_{1/2}$ (1,5 ч), что обеспечивает меньшую кратность приема цефадроксила.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,5-1,0 г каждые 12-24 ч независимо от еды. При тонзиллофарингите - по 0,5 г каждые 12 ч или по 1,0 г каждые 24 ч в течение 10 дней.

Дети. Внутрь - 30-50 мг/кг в сутки в 1-2 приема.

Формы выпуска

Таблетки и капсулы по 0,25 г и 0,5 г; порошок во флаконах для приготовления суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл.

Цефалоспорины II поколения

Обладают повышенной активностью в отношении грамотрицательных бактерий и более широким спектром действия по сравнению с препаратами I поколения. Препараты стабильны к бета-лактамазам, продуцируемым *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*. По действию на грамположительные кокки они сходны с цефалоспоридами I поколения. Некоторые препараты (цефокситин, цефметазол, цефотетан) обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, включая *B. fragilis*.

Препараты этой группы имеют близкий период полувыведения (50 - 80 мин), кроме цефотетана, имеющего более высокий показатель (около 4 ч), не метаболизируются в организме (кроме цефокситина), выделяются преимущественно через почки.

Парентеральные препараты

Цефуроксим

Синонимы: Зинацеф, Кетоцеф

Предупреждение

При менингите в настоящее время не используется ввиду большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Дозировка

Взрослые. Парентерально - по 0,75-1,5 г каждые 8 ч.

Профилактическое введение - 1,5 г внутривенно за 0,5 ч до операции.

Дети. Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения.

Формы выпуска

Флаконы по 0,25 г, 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой соли.

Пероральные препараты

Цефуроксим аксетил и цефаклор являются средствами первого ряда при лечении различных инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике: синусита, среднего отита, обострения хронического бронхита, пневмонии (за

исключением микоплазменной и хламидийной), в качестве альтернативных средств используются для лечения тонзиллита/фарингита, острых и хронических инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Цефуроксим аксетил

Синоним: Зиннат

Производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды.

Дети. Внутрь - 30 мг/кг/сут в 2 приема, при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема.

Формы выпуска

Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии.

Цефаклор

Синоним: Цеклор

Суспензия оригинального препарата "цефаклор" обладает приятным вкусом, что обеспечило широкую популярность цефаклора в педиатрии.

Предупреждение

В связи с тем, что цефаклор не создает высоких концентраций в среднем ухе, его не следует применять при остром среднем отите.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 8 ч независимо от еды.

Дети. Внутрь - 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема.

Формы выпуска

Капсулы по 0,25 г и 0,5 г; таблетки по 0,5 г; суспензия; сухой сироп.

Цефалоспорины III поколения

Имеют более высокую активность *in vitro* в отношении грамотрицательных бактерий (семейство Enterobacteriaceae, *N. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) по сравнению с цефалоспоринами II поколения. Кроме того, некоторые цефалоспорины этой группы активны в отношении синегнойной палочки. Препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения инфекций центральной нервной системы, вызванных грамотрицательными бактериями.

Как и все другие цефалоспорины, препараты III поколения не действуют на MRSA и энтерококки, имеют низкую антианаэробную активность, разрушаются β -лактамазами расширенного спектра.

Парентеральные препараты

Цефотаксим

Синоним: Клафоран

Первый, так называемый "базовый" цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.

Дозировка

Взрослые. Парентерально - 3-8 г/сут в 2-3 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4 введения; при острой гонорее - 0,5 г внутримышечно однократно.

Дети. Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения; при менингите 200 мг/кг/сут в 4 введения. При менингите у новорожденных сочетают с ампициллином, который активен против листерий.

Формы выпуска

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

Цефтриаксон

Синонимы: Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол

Среди цефалоспоринов имеет самый длительный $T_{1/2}$ (5-7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки, при менингите - 1-2 раза в сутки. Высокая степень связывания с белками плазмы. Двойной путь выведения, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки, (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность).

Предупреждение

Не следует использовать при инфекциях ЖВП, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).

Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

Дозировка

Взрослые. Парентерально - 1,0-2,0 г/сут в 1 введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 1-2 введения; при острой гонорее - 0,25 г внутримышечно однократно. При внутримышечном введении разводить в 1% растворе лидокаина.

Дети. Парентерально - 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения; при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (не более 4,0 г /сут). При остром среднем отите - 50 мг/кг/сут внутримышечно в течение 3 дней (не более 1,0 г на введение).

Формы выпуска

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

Цефтазидим

Синонимы: Фортум, Кефадим

Высокоактивен против *P.aeruginosa*, часто превосходят пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин. Менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков). Имеет более длительный $T_{1/2}$ (2 ч).

Дозировка

Взрослые. Внутривенно - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения, при менингите - 6,0 г/сут в 3 введения.

Дети. Внутривенно - 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения, при менингите - 200 мг/кг/сут в 3 введения.

Формы выпуска

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

Цефоперазон

Синоним: Цефобид

Действует на *P.aeruginosa*, но несколько слабее, чем цефтазидим. Имеет двойной путь выведения: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки. Хуже проникает через ГЭБ. Имеет более длительный $T_{1/2}$ (2 ч).

Предупреждения

- Может вызывать гипопротромбинемию.
- Нельзя употреблять алкогольные напитки вследствие риска развития дисульфирамоподобного эффекта, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата.
- Ввиду того, что цефоперазон недостаточно хорошо проникает через ГЭБ, его не следует применять при менингите.

Дозировка

Взрослые. Парентерально - 4-12 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6-8 ч).

Дети. Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

Формы выпуска

Флаконы по 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций с приложением растворителя (вода для инъекций).

Цефоперазон/сульбактам

Синоним: Сульперазон

Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином.

По сравнению с цефоперазоном:

➤ Значительно более активен против микроорганизмов, образующих β -лактамазы - грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров.

➤ В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *B.fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии.

➤ По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.

➤ По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

Дозировка

Взрослые. Парентерально - 2,0-4,0 г/сут в 2-3 введения. В тяжелых случаях - до 8 г/сут.

Дети Парентерально - 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения. В тяжелых случаях - до 160 мг/кг/сут.

Форма выпуска

Флаконы по 2,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

Пероральные цефалоспорины III поколения

Цефиксим

Синонимы: Цефспан, Супракс

Дозировка

Взрослые. Внутрь - 0,4 г/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

Дети старше 6 месяцев. Внутрь - 8 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

Формы выпуска

Капсулы по 0,1 г, 0,2 г и 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл.

Цефтибутен

Синонимы: Цедекс

Среди пероральных цефалоспоринов имеет наибольшую устойчивость к β -лактамазам, но разрушается БЛРС.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - 0,4 г/сут в один прием независимо от приема пищи.
Дети. Внутрь - 9 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

Формы выпуска

Капсулы по 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 180 мг/5 мл.

Цефалоспорины IV поколения

К цефалоспорином IV поколения относятся цефепим и цефпиром, близкие по многим свойствам.

Характеризуются высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, и метициллинчувствительных стафилококков; препараты обладают умеренной активностью в отношении *E. faecalis*.

Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных и плазмидных β -лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера.

По сравнению с цефалоспорином III поколения более активны против грамположительных кокков.

В контролируемых клинических исследованиях показана эффективность цефпирома и цефепима при эмпирической монотерапии тяжелых госпитальных инфекций: пневмонии, сепсиса, осложненных инфекций мочевыводящих путей, перитонита, а также инфекций у больных в реанимации, при агранулоцитозе.

Цефепим

Синоним: Максипим

Дозировка

Взрослые. Парентерально по 1-2 г каждые 12 ч; при инфекциях, угрожающих жизни, по 2 г каждые 8 ч.

Дети старше 2 месяцев. Парентерально - 100 мг/кг/сут в 2 введения; при муковисцидозе, нейтропенической лихорадке - 150 мг/кг/сут в 3 введения.

Формы выпуска

Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

2.8 КАРБАПЕНЕМЫ

Первым препаратом этой группы является имепенем, появившийся в клинике в 1986 г. В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем. В лекарственной форме имипенем сочетается с циластатином, последний не обладает антимикробными свойствами, но ингибирует почечный фермент дегидро-

пептидазу-I, инактивирующую имипенем. Меропенем стабилен к почечной дегидропептидазе и применяется без циластатина.

Спектр активности

- Штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к цефалоспорином III-IV поколений.
- Обладают самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных препаратов.
- Высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, анаэробов, некоторых грамположительных кокков (стрептококки, пневмококки), актиномицетов и проявляют умеренную активность в отношении стафилококков и энтерококков (кроме *E. faecium*), листерий.
- Меропенем активнее имипенема в отношении грамотрицательных *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* и уступает имипенему по действию на грамположительные кокки.
- Не активны в отношении MRSA и таких грамотрицательных бактерий, как *B. cereus* и *S. maltophilia*.

Показания

Карбапенемы являются антибиотиками резерва и предназначены для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций различной локализации (пневмония, интраабдоминальная, гинекологическая, раневая, ожоговая, при остеомиелите) и сепсиса. Эффективны при лечении инфекций в реанимации и у больных с агранулоцитозом. При угрожающих жизни инфекциях неустановленной этиологии карбапенемы могут назначаться в качестве средств первого ряда эмпирической монотерапии.

Меропенем применяется для лечения менингита у взрослых и детей. В отличие от имипенема меропенем лучше переносится, в меньшей степени вызывает желудочную диспепсию и токсические явления со стороны центральной нервной системы (судороги) и может применяться внутривенно в виде болюса или внутримышечно.

Имипенем/циластатин

Синоним: Тиенам

Представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, образующейся в почках.

При применении без циластатина имипенем разрушается этим ферментом, поэтому не создаются терапевтические концентрации препарата в моче.

Фармакокинетика

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. В печени не метаболизируется. Выводится через почки. $T_{1/2}$ - 1 ч.

Нежелательные реакции

➤ Аллергические реакции (в редких случаях возможна перекрестная аллергия с пеницилинами).

➤ ЖКТ: тошнота, рвота (чаще при быстром внутривенном введении), в редких случаях диарея.

➤ Нейротоксичность: судороги (при быстром внутривенном введении у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью).

Показания

➤ Тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой:

➤ НДП (нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);

➤ МВП;

➤ интраабдоминальные и тазовые инфекции;

➤ кожи, мягких тканей, костей и суставов;

➤ сепсис;

➤ Нейтропеническая лихорадка.

➤ Бактериальный эндокардит.

Предупреждение

Синегнойная палочка способна быстро вырабатывать устойчивость к имипенему, поэтому при его применении необходимо повторно определять чувствительность *P.aeruginosa*.

Дозировка

Взрослые. Внутривенно капельно (за 30 мин) - 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч на 100 мл 5% глюкозы или физиологического раствора натрия хлорида. Внутримышечно - 0,5-0,75 г каждые 12 ч.

Дети. Старше 1 мес - 15-25 мг/кг/сут каждые 6 ч, внутривенно.

Максимальная суточная доза - 2,0 г.

Формы выпуска

Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций. Отдельно выпускаются флаконы для внутривенного и внутримышечного введения.

Меропенем

Синоним: Меронем

По многим характеристикам близок к имипенему, включая $T_{1/2}$ (1 ч).

Отличия от имипенема:

➤ Более активен в отношении грамотрицательной флоры (*H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.);

➤ Менее активен против стафилококков и стрептококков, не действует на *E.faecalis*;

➤ Не разрушается почечной дегидропептидазой I, поэтому применяется без ее ингибитора (циластатина);

- Не обладает просудорожной активностью, ввиду чего используется при менингите;
- Может вводиться как внутривенно капельно, так и струйно, но не вводится внутримышечно.

Показания

- Тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой:
- НДП (нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
- МВП (острый пиелонефрит);
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции;
- Кожы, мягких тканей, костей и суставов;
- Бактериальный менингит.
- Сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

Дозировка

Взрослые. Внутривенно (струйно не менее чем за 5 мин или капельно за 15-30 мин) - 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч; при менингите - 2,0 г каждые 8 ч.

Дети старше 3 месяцев. Внутривенно - 10-12 мг/кг каждые 8 ч; при менингите - 40 мг/кг каждые 8 ч (не более 6 г/сут).

Формы выпуска

Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекции.

Глава 3.

Клиническая фармакология макролидных антибактериальных средств.

Со временем получения первого макролида - эритромицина, прошло более 50 лет и не смотря на это он широко применяется в клинической практике для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

Возрастание интереса к макролидам произошло в 70-90-х годах после открытия микоплазм, хламидий, кампилобактера и легионелл. Это послужило мощным стимулом для разработки новых макролидов с улучшенными по сравнению с эритромицином, микробиологическими и фармакокинетическими параметрами.

Макролиды - антибиотики, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо.

Классификация

В настоящее время класс макролидов насчитывает более десяти различных препаратов, которые в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце делятся на 3 группы:

- 1) 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин;
- 2) 15-членные: азитромицин (является азалидом, так как в кольце имеется атом азота);
- 3) 16-членные: спирамицин, джосамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин.

Данная классификация в большей степени описывает оценку взаимодействия группы макролидов.

Другая классификация основана на спектре активности, фармакокинетических характеристик, нежелательных эффектах.

1 – поколение

- Эритромицин
- Олеандомицин

2- поколение

- Спирамицин (ровамицин)
- Рокситромицин (рулид)
- Джосамицин (вильпрафен)
- Кларитромицин (клацид)
- Мидекамицин (макропен)
- Диритромицин (динабак)

3-поколение

- Азитромицин (Сумаamed)

Общие свойства

- Преимущественно бактериостатическое действие.

- Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- Низкая токсичность.
- Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами.
- У 14-членных макролидов взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, цизапридом и др.

Механизм действия

Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и, особенно, в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие. Такой эффект макролиды проявляют, как правило, против β -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы.

При этом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи.

Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограммины и хлорамфеникол, поэтому при сочетании макролидов с этими препаратами между ними возможны конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.

Макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (рН 5,5 - 8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки, и резко снижается в кислой среде.

Спектр действия

Активность против пиогенных кокков.

Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки.

Азитромицин обладает некоторым превосходством над другими препаратами по активности против *N. gonorrhoeae*.

В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин.

Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, второе место по эффективности занимает эритромицин.

Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину.

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.

Все препараты обладают примерно равноценной активностью против пневмококка.

Согласно некоторым данным, 16-членные макролиды - спирамицин и джосамицин - могут действовать на пенициллинрезистентные штаммы пневмококка.

Против анаэробных кокков наиболее активны кларитромицин, азитромицин, джосамицин и спирамицин.

Активность против грамотрицательных бактерий.

Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*.

Кларитромицин наиболее активен против *L. pneumophila* и *Helicobacter pylori*.

Все макролиды, кроме диритромицина, умеренно действуют на *Bacteroides* spp. и *V. fragilis*.

Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

Активность против хламидий и микоплазм.

Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреоплазм.

В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин.

Кларитромицин превосходит другие препараты по действию на *C. trachomatis*.

Активность против токсоплазм и других простейших.

Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. gondii*, но не вызывают полной их гибели.

Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).

Активность против атипичных микобактерий.

Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом. Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

Активность против другой микрофлоры.

Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и диритромицин превосходят эритромицин по активности против *B. burgdorferi*. Мидекамицин несколько сильнее, чем эритромицин, действует на *C. diphtheriae*.

Фармакокинетика

После приема внутрь макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина.

Повышенную устойчивость к кислоте имеют кишечнорастворимые лекарственные формы и некоторые эфиры, например эритромицина стеарат. Новые макролиды, особенно кларитромицин, также характеризуются более

Таблица 3.1

Фармакокинетические параметры макролидов

Препарат	Устойчивость к HCl	Зависимость от приема пищи	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	Концентрация по отношению к плазме матери	
					в плаценту	к плоду
Азитромицин (Сумамед)	Уст.	Сусп. Нет	37	37-50	одинакова	одинакова
		Капс. в 2 раза замедляется				
Кларитромицин (Клацид)	Уст.	Нет	52-55	42-70	-	-
Диритромицин (Динабак)	Уст.	Усиливает всасывание	6-14	19	-	-
Эритромицин основное (Эритромицин)	Не устойчив	Есть	Низкая	40-90	До 10%	2%
Джосамицин (Вильпрафен)	Уст.	Усиливает всасывание	Высокая	15	-	-
Рокситромицин (Рулид)	Уст.	Нет	70	96	-	-
Спирамицин (Ровамицин)	Уст.	Нет	10-60	30	Высокие	Высокие
Мидекамицина ацетат (Макропен)	Уст.	До еды	Средняя	47	-	-

Таблица 3.2

Фармакокинетические параметры макролидов

Препарат	Прони- кно- вание ГЭБ	Пред- ста- тель- ная желе- за	Превышает плаз- менные concentra- ции в		Метаболизм		Выведение			Час- тота НПР , %	Взаи- мо- дей- ствие
			БЛС	Эксудат среднего уха	Печ- чень, %	Мета- болит	ЖКТ , %	Почки			
								Неизме- ненном, %	Мета- болиты, %		
Азитромицин (Сума- мед)	плохо	9,5	200	8	До 20	не ак- тивны	90	6	-	9	нет
Кларитромицин (Кла- цид)	плохо	хоро- шо	28,7	8,82	78	активен	40	20	10-15	16-29	+++
Диритромицин (Дина- бак)	плохо	в 34	20-40	19,7	60-90	активен	90	1,2	2,9	10-12	+
Эритромицин осно- вание (Эритромицин)	плохо	1,1-1,5	1,1-3,2	0,8	час- тично	неакти- вен	90	2-15	-	21-32	++
Джосамицин (Вильп- рафен)	плохо	-	0,3-1,85	2,25	до 80	неак- тивны	80	20	-	8-13	+
Рокситромицин (Ру- лид)	не про- никает	1	1	1	до 5	неак- тивны	90	10	-	3-4	+
Спирамицин (Рова- мицин)	плохо	высо- кие	по сравне- нию с эритроми- цином в 2 раза выше	-	нет	-	90	10	-	10	--
Мидекамицина ацетат (Макропен)	плохо	1	1-5,8	-	до 90	активны на 50%	90	10	-	10-12	++

высокой кислотостабильностью.

Существенное влияние на биодоступность макролидов может оказывать пища. Всасывание эритромицина при наличии пищи резко снижается, несколько меньшие изменения всасывания характерны для спирамицина, диритромицина и кларитромицина.

Пища замедляет скорость абсорбции рокситромицина и азитромицина, не влияя на ее объем.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы, главным образом с α 1-гликопротеинами.

Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (92 - 96%), наименьшим - спирамицин (10 - 18%).

Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается.

Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом.

Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

Все макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды.

По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического) макролиды превосходят β -лактамы и аминогликозиды. Достоинством макролидов является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови.

Так, тканевые концентрации эритромицина в 5 - 10 раз выше, чем сывороточные. Наиболее высокие тканевые уровни, в 10 - 100 раз превышающие концентрации в крови, характерны для азитромицина.

Исключение составляет рокситромицин, концентрации которого в тканях меньше, чем в крови, что, по-видимому, обусловлено высокой степенью связывания препарата с белками плазмы.

Макролиды накапливаются в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается.

Концентрации макролидных антибиотиков, создаваемые в этих органах и средах, превышают их МПК для основных патогенов.

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и др.).

Существенным является также то, что макролиды (в большей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг.

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома Р-450 (изоформа СYP3A4) с образованием как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антибактериальными свойствами (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5 - 10%.

Период полувыведения варьирует от 1,5 (эритромицин, джосамицин) до 65 (дирипромицин) ч. При нарушении функции почек период полувыведения большинства макролидов (за исключением кларитромицина и рокситромицина) не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эритромицина и джосамицина (Таблица 3.1, 3.2).

Нежелательные реакции

Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьезные нежелательные реакции.

➤ Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении. Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта. Установлено, что данные препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину. Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азалиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спирамицин, джосамицин) реже вызывают диспептические явления.

➤ Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.

➤ При длительном применении эритромицина и тролеандомицина может развиваться холестатический гепатит, сопровождающийся желтухой, приступообразными болями в животе, эозинофилией и высоким уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

➤ В редких случаях при назначении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах.

➤ При внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбозы, факторами риска развития которых являются быстрое введение и высокая концентрация растворов.

➤ Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко.

Лекарственные взаимодействия

Таблица 3.3

Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Антациды	Макролиды	Уменьшение биодоступности
Ловастатин	Эритромицин	Миопатия, рабдомиолиз
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии
	Кларитромицин	
Карбамазепин	Эритромицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2 - 4 раза, повышение его токсичности
	Кларитромицин	
	Джосамицин	
Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
	Рокситромицин	
	Джосамицин	
Дигоксин	Эритромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности*
Теofilлин	Эритромицин	Увеличение концентрации теofilлина в крови на 10 - 25%, усиление токсического действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
	Рокситромицин	
	Кларитромицин	
Триазолам Мидазолам	Эритромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
	Рокситромицин	
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение AUC метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение AUC бромокриптина

* Взаимодействие не связано с ингибированием цитохрома P-450.

В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики способны превращаться в нитрозоалкановые формы, которые связываются с цитохромом Р-450 и образуют с ним неактивные комплексы.

Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая их концентрацию в крови и усиливая не только терапевтические эффекты, но и риск токсичности.

Наиболее сильным ингибитором цитохрома Р-450 является олеандомицин. Другие препараты по выраженности такого действия можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина (Таблица 3.3).

Клиническое применение

Основные показания для применения макролидных антибиотиков и дозы для различных категорий пациентов суммированы в таблице 3.4 и 3.5.

Таблица 3.4

Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Тонзиллофарингит	Любой из макролидов
Острый средний отит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Острый синусит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Обострение хронического бронхита	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Пневмония	Любой из макролидов
Коклюш	Эритромицин
Дифтерия	Эритромицин (в сочетании с противодифтерийной сывороткой)
Легионеллез	Эритромицин
Инфекции кожи и мягких тканей	Любой из макролидов
Угревая сыпь	Эритромицин
Эритразма	Эритромицин

Хламидийный конъюнктивит	Любой из макролидов
Острый хламидийный уретрит/цервицит	Любой из макролидов (азитромицин одной дозой)
Гонорея	Азитромицин
Сифилис	Эритромицин, азитромицин**
Мягкий шанкр (шанкроид)	Любой из макролидов
Гастроэнтерит, вызванный <i>S. jejuni</i>	Любой из макролидов
Криптоспоридиоз	Спирамицин
Эрадикация <i>H. pylori</i>	Кларитромицин (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами)
Токсоплазмоз	Спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин (при тяжелых формах в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином)
Инфекции, вызванные комплексом <i>M. avium</i>	Кларитромицин, азитромицин
Болезнь Лайма	Азитромицин, кларитромицин
Менингококковый менингит (профилактика)	Спирамицин
Периодонтит	Спирамицин
Ревматизм (профилактика)	Эритромицин
Операции на толстой и прямой кишке (профилактика инфекции)	Эритромицин в сочетании с неомицином
Профилактика эндокардита	Эритромицин
<p>*Эритромицин слабо действует на <i>H. influenzae</i>. В США его рекомендуют сочетать с сульфаниламидами, но их назначение чревато развитием тяжелых нежелательных реакций.</p> <p>** Эффективность азитромицина не подтверждена контролируемыми исследованиями.</p>	

Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 4 раза в день за 1 ч до еды	40 - 50 мг/кг в день в 4 приема (введе- ния)
	Внутривенно: 0,5 - 1 г 4 раза в день	
Спирамицин (ровами- цин)	Внутрь: 6 - 9 млн МЕ (2-3 г) в день в 2 приема	Внутрь: 1,5 млн МЕ на 10 кг массы в день в 2 приема
	Внутривенно: 4,5 - 9 млн МЕ в день в 2 введения	
Джосамицин (вильпра- фен)	Внутрь: 0,8 - 2 г в день в 3 приема	30 - 50 мг/кг в день в 3 приема
Мидекамицин (макропен таблетки)*	Внутрь: 0,4 г 3 раза в день	
Мидекамицина ацетат (макропен суспензия)*		Внутрь: 50 мг/кг в день в 3 приема
Рокситромицин (рулид)	Внутрь: 0,15 г 2 раза в день	5 - 8 мг/кг в день в 2 приема
Кларитромицин (клацид)	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 2 раза в день	7,5 мг/кг в день в 2 приема
Азитромицин (сумамед)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; 1 г од- нократно (при остром урогениталь- ном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней
Диритромицин (динабак)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день	
* Мидекамицин (таблетки) и мидекамицина ацетат (суспензия) зарегистрированы в России под одним и тем же торговым названием "Макропен".		

Эритромицин

Первый природный макролид. Один из самых безопасных антибиотиков, с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до приема пищи; при стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г каждые 12 ч. Внутривенно капельно по 0,5-1,0 г каждые 6 ч.

Дети

Внутрь - 40-50 мг/кг/сут в 4 приема за 1 ч до приема пищи.

Внутривенно капельно - 30 мг/кг/сут в 2-4 введения.

Формы выпуска

Таблетки по 0,1 г, 0,2 г, 0,25 г и 0,5 г; суспензия; мазь 10 тыс ЕД/г; флаконы по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г эритромицина фосфата в виде порошка для приготовления раствора для инфузий.

Олеандомицин

Устаревший препарат. По антимикробному спектру близок к эритромицину, но менее активен. Хуже переносится.

Рокситромицин

Синоним: Рулид, Рокситромицин Лек

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- более высокие концентрации в крови и тканях;
- более длительный T_{1/2} - 10-12 ч;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,15 г каждые 12 ч или по 0,3 г каждые 24 ч за 15 мин до приема пищи.

Дети

Внутрь - 5-8 мг/кг/сут в 2 приема за 15 мин до приема пищи.

Формы выпуска

Таблетки по 0,05 г, 0,1 г и 0,15 г.

Кларитромицин

Синоним: Клацид, Фромилид

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- имеет активный метаболит - 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышена активность против *H. influenzae*;
- самый активный из всех макролидов в отношении *H. pylori*;

- действует на атипичные микобактерии (*M. avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе;
- большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;
- более высокие концентрации в тканях;
- более длительный T_{1/2} (3-7 ч);
- лучшая переносимость;
- не назначается детям до 6 мес, беременным и кормящим грудью.

Дозировка

Взрослые

Внутрь по 0,25-0,5 г каждые 12 ч; 0,5 г один раз в день независимо от еды (при использовании таблеток с замедленным высвобождением); внутривенно капельно - по 0,5 г каждые 12 ч.

Дети старше 6 месяцев

Внутрь - 15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 250 мг в день) независимо от еды.

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; таблетки с замедленным высвобождением по 0,5 г ("Клацид СР"); порошок для приготовления суспензии 125 мг/5 мл; флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

Азитромицин

Синоним: Сумамед

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

Отличия от эритромицина:

- более активен в отношении *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* и *H. pylori*;
- биодоступность (около 40%) меньше зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- имеет значительно более длительный T_{1/2} (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1-3-5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5-7 дней после отмены;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день - 0,5 г, в последующие 4 дня по 0,25 г, 1 раз в день; при остром хламидийном уретрите и цервиците - 1,0 г однократно. Принимать за 1 ч до приема пищи.

Дети

По 10 мг/кг в течение 3 дней или в 1-й день - 10 мг/кг, в последующие 4 дня - 5 мг/кг, 1 раз в день.

Формы выпуска

Капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,125 г и 0,5 г; сироп 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл; порошок для приготовления суспензии.

Спирамицин

Синоним: Ровамицин

Природный 16-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- активен против некоторых пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- лучше переносится;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.
- Как и эритромицин, может применяться у беременных.

Дозировка

Взрослые

Внутрь по 2-3 млн МЕ (3 млн МЕ = 1 г спирамицина) каждые 8-12 ч независимо от еды; внутривенно капельно - 4,5-9 млн МЕ/сут в 3 введения.

Дети

Внутрь - масса тела < 10 кг: 2-4 пакетика по 375 тыс МЕ/сут в 2 приема; 10-20 кг: 2-4 пакетика по 750 тыс МЕ/сут в 2 приема; > 20 кг: 1,5 млн МЕ/10 кг/сут в 2 приема. Назначается независимо от еды.

Формы выпуска

Таблетки по 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ; гранулы для приготовления суспензии в пакетиках; флаконы по 1,5 млн МЕ порошка для приготовления раствора для инфузий.

Мидекамицин, Мидекамицина ацетат

Синоним: Макропен

Мидекамицин - природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат - его полусинтетическое производное, имеющее несколько большую антимикробную активность *in vitro* и улучшенную фармакокинетику.

Отличия от эритромицина:

- действуют на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- лучше всасываются в ЖКТ (особенно мидекамицина ацетат);
- создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат);
- лучше переносятся;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,4 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи.

Дети

Внутрь - масса тела < 30 кг: 20-40 мг/кг/сут в 3 приема, при тяжелых инфекциях 50 мг/кг/сут в 2-3 приема, масса тела > 30 кг: как у взрослых, назначается за 1 ч до приема пищи.

Формы выпуска

Таблетки по 0,4 г мидекамицина; порошок для приготовления суспензии 0,175 г мидекамицина ацетата/5 мл.

Джосамицин

Синоним: Вильпрафен

Отличия от эритромицина:

- менее активен против большинства эритромициночувствительных микроорганизмов;
- действует на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;
- реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,5 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи.

Дети

Внутрь - 30-50 мг/кг в день в 3 приема за 1 ч до приема пищи.

Формы выпуска: Таблетки по 0,5 г; суспензия 150 мг/5 мл и 300 мг/5 мл.

Глава 4.

Клиническая фармакология аминогликозидных антибиотиков.

С момента открытия и внедрения в 1944 г. первого представителя данной группы - стрептомицина - и до настоящего времени аминогликозиды сохраняют свое значение как наиболее эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Общее название "аминогликозиды" принято для данной группы соединений в связи с тем, что в составе их молекулы присутствуют аминсахара, связанные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью.

Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, активностью против микобактерий и некоторых простейших; новых аминогликозидов - против синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.

Механизм действия.

Аминогликозиды действуют на микробную клетку бактерицидно, являются ингибиторами синтеза белка на уровне 30S - рибосом. Так же данные препараты обладают способностью нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

В основу классификации аминогликозидов положен принцип использования препаратов в современной клинической практики, частоты нежелательных побочных эффектов и формирования резистентности (Таблица 4.1).

Таблица 4.1

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Стрептомицин	Гентамицин (гарамицин)	Амикацин (амикин, биклин)	Изепамицин (исепацин)
Неомицин		Тобрамицин (небцин, бруломицин, обрацин)	
Канамицин		Сизомицин	
		Нетилмицин (нитилин, нетромицин)	

Старые аминогликозиды (I-поколение) в связи с недостаточной антибактериальной активностью, но высокой нефро- и ототоксичностью в настоящее

время используются крайне редко, а в педиатрии вообще запрещены для парентерального применения

Спектр активности.

Спектр активности данных препаратов широкий (Таблица 4.2).

Таблица 4.2

Спектр активности аминогликозидов

Грам(+) кокки:	стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений); стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.
Грам(-) кокки:	гонококки, менингококки - умеренно чувствительны.
Грам(-) палочки:	<i>E.coli</i> , протей (аминогликозиды I-III поколений), клебсиллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений); <i>P.aeruginosa</i> (аминогликозиды II-III поколений).
Микобактерии:	<i>M.tuberculosis</i> (стрептомицин, канамицин и амикацин).
Анаэробы устойчивы.	

Предупреждения

1. Пневмококки устойчивы к аминогликозидам, поэтому ошибкой является их применение при внебольничной пневмонии.

2. Стрептококки, включая группу зеленающих стрептококков, в целом малочувствительны к аминогликозидам. Но при применении совместно с пенициллином отмечается выраженный синергизм. Поэтому при лечении, например, бактериального эндокардита, используют сочетание бензилпенициллина (или ампициллина) с гентамицином (или стрептомицином).

3. Несмотря на то, что сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики нельзя применять в связи с низкой эффективностью. Это обусловлено плохим проникновением аминогликозидов внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы. Чтобы избежать ненужных исследований и не вводить клиницистов в заблуждение при интерпретации результатов определения чувствительности, не рекомендуется определять чувствительность к аминогликозидам шигелл и сальмонелл.

Резистентность.

В нашей стране доступность гентамицина отечественного производства способствовала неоправданно широкому использованию этого антибиотика не только в стационарах, но и в широкой амбулаторной практике. В течение последних двадцати лет гентамицин необоснованно широко назначается гинеко-

логами, урологами, нефрологами, терапевтами и другими специалистами при самых различных заболеваниях. Это привело к селекции и накоплению среди населения грамотрицательных бактерий, резистентных к гентамицину, штаммы бактерий, резистентных к гентамицину, обладают перекрестной устойчивостью к тобра- и сизомицину. Это означает, что у пациента, носителя гентамицинрезистентных штаммов, бесполезно рассчитывать на эффективность и тобра-, и сизомицина.

В последние годы отмечен существенный рост частоты распространения в госпитальных условиях гентамицинрезистентных микроорганизмов (грамотрицательных бактерий, стафилококков). Уровень гентамицинрезистентности в России достиг рекордных цифр и варьирует от 46% до 74%, а среди грамотрицательных бактерий - от 13% у *Escherichia coli* до 91% у рода *Acinetobacter*. Неуверенность в эффективности гентамицина заставляет клиницистов чаще прибегать к назначению амикацина, причем у тяжелых больных - сразу при поступлении в качестве "стартового" аминогликозида. Подобная практика имеет свои издержки. Известно, что расширение показаний к амикацину выше определенного предела влечет за собой формирование амикацинрезистентности (в России этот показатель варьирует от 1% до 29%).

Современные знания о механизмах резистентности позволили сформулировать некоторые правила выбора аминогликозидов при грамотрицательных инфекциях (в зависимости от микробиологических данных о чувствительности):

- ✓ при резистентности к гентамицину чувствительность к тобрамицину и сизомицину отсутствует, даже если она обнаруживается *in vitro*, так как имеет место перекрестная резистентность;
- ✓ значительная часть штаммов, устойчивых к гентамицину и тобрамицину, сохраняет чувствительность к нетилмицину;
- ✓ при широком использовании нетилмицина, амикацин сохраняет свою активность и может применяться как аминогликозид резерва при синегнойной инфекции;
- ✓ при частом применении амикацина происходит селекция штаммов, устойчивых ко всем без исключения аминогликозидам;
- ✓ для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, препаратами выбора являются гентамицин и нетилмицин (нетромицин);
- ✓ для инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, выбор осуществляется между нетилмицином (нетромицин) и амикацином
- ✓ Что касается стафилококков, то выявление устойчивости стафилококков к гентамицину является маркером устойчивости к другим аминогликозидам независимо от результата, полученного *in vitro*. В этих случаях рассчитывать на положительный эффект лечения стафилококковой инфекции аминогликозидами нецелесообразно, необходимо использовать антибиотики стафилококкового спектра.

Фармакокинетика

Современные аминогликозиды практически аналогичны по фармакокинетическим свойствам.

Главными путями введения являются:

- внутримышечно – если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений;
- внутривенно болюсно (в течение 5-7 мин.);
- капельно (в течение 30-60 мин.), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический коридор;
- эндолимфатически;
- местно в виде мазей, линиментов;
- эндотрахеально;
- внутрь (неомицин).

Практически не всасываются в ЖКТ (не более 2% от принятой дозы), поэтому перорально назначаются для селективной деконтаминации ЖКТ перед операциями на толстом кишечнике или у пациентов, находящихся в ОРИТ. Но всасывание может достигать до 10-20% при инфекционных заболеваниях ЖКТ.

Хорошо всасываются при введении внутримышечно, интраперитонеально и интраплеврально. Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно. Гентамицин практически не связывается белками сыворотки крови (0 - 25%). Связывание гентамицина, как и других аминогликозидов, с белками возрастает при снижении концентрации двухвалентных ионов (кальция и магния).

По сравнению с Я-лактамами и фторхинолонами хуже проходят через различные тканевые барьеры (ГЭБ, ГОБ), создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете, желчи. Высокие уровни отмечаются в ткани почек. Хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма больного. Внутрь клеток аминогликозиды не проникают, это ограничивает их возможность влиять на внутриклеточные микроорганизмы.

Таблица 4.3

Фармакокинетика аминогликозидов

Препарат	T1/2, ч.	Объем распределения, % от массы тела	Почечный клиренс, мл/мин.	Связывание с белком, %	Время достижения макс. концентрации, ч.	Выведение почками, %	Кумуляция
Стрептомицин	2-3	26	70	25-35	1-2	60	+
Канамицин	2-2,5	21-27	75-84	-	1	50-80	-
Гентамицин	1,7-2,3	14-22	47-119	25-30	1	59-100	+
Тобрамицин	2-2,5	12-17	37-57	-	0,5-1	90	-
Сизомицин	2,5-3,5	14-20	66-67	25	0,5	80-87	-
Амикацин	2-3	18-30	79-100	4-11	1	65-94	-
Нетилмицин	1,5-2,7	15-20	80-87	незначительно	0,5-1	45-90	-

В печени не метаболизируются и выводятся с мочой в неизменном виде путем клубочковой фильтрации.

При нарушении выделительной функции почек накапливаются в организме больного с удлинением периода полувыведения. $T_{1/2}$ всех препаратов - 2-3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек $T_{1/2}$ возрастает до 5-8 ч.

Проникает через плаценту, в пупочном канатике содержится 25 - 30% уровня в материнской крови. Обнаруживается в тканях плода при его применении с лечебной целью у матери; в тканях почек накапливается; концентрации антибиотика в легких, сердце, скелетной мускулатуре достигают терапевтических (Таблица 4.3).

Показания к применению и рекомендуемые схемы лечения

Опыт отечественных и зарубежных клиник показывает, что препараты аминогликозидного ряда остаются в арсенале наиболее часто используемых антибиотиков, особенно в хирургических и реанимационных отделениях.

- Основными показаниями к применению современных аминогликозидов являются тяжелые инфекции, вызываемые преимущественно грамотрицательными возбудителями (сепсис, септический эндокардит, острый и хронический остеомиелит в стадии обострения, тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей и др.).
- Аминогликозиды успешно применяются при лечении госпитальных пневмоний, вызываемых множественно-устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий, что обусловлено особенностями спектра их действия, охватывающего большинство аэробных возбудителей гнойно-воспалительных процессов легких и бронхов (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Serratia marcescens*). Трудности лечения хронических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких и бронхов обусловлены плохим проникновением антибиотиков в гнойной очаг, снижением их активности в присутствии гнойной мокроты. В составе комбинированной антибактериальной терапии, наряду с аминогликозидами в зависимости от вида возбудителя используют антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин); цефалоспорины III поколения при выделении *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella*, *Serratia*. При тяжелых заболеваниях дыхательных путей с вовлечением в процесс легочной паренхимы аминогликозиды целесообразно назначать одновременно парентерально и местно (аэрозольтерапия, интратрахеальные инстилляции). Однако в этом случае обязательным является фармакокинетический мониторинг в связи с возможным всасыванием аминогликозидов в кровь при таких способах их введения.
- Аминогликозиды являются действенным средством лечения сепсиса, обусловленного *Yersinia enterocolitica*, в комбинации с ампициллином - энтерококкового менингита.

- Амикацин или тобрамицин в сочетании с тикарциллином рекомендуются и эффективно применяются в лечении тяжелых форм сепсиса, эндокардита, вызываемого *Ps. aeruginosa*, в сочетании с клиндамицином, хлорамфениколом, метронидазолом - при сепсисе после операций на толстой кишке.
- Комбинированная терапия (цефалоспориин плюс аминогликозид) наиболее показана при тяжелых инфекциях в отделениях интенсивной терапии. В качестве "стартового" аминогликозида лучше использовать нетилмицин (нетромицин) ввиду широкой распространенности штаммов, резистентных к гентамицину. Нетилмицин реже, чем другие аминогликозиды, вызывает побочные ото- и нефротоксические реакции, и является наиболее безопасным. При включении аминогликозидов в стартовые схемы лечения новорожденных высокого риска, в том числе глубоководноношенных, следует отдать предпочтение нетилмицину.
- Нетилмицин (нетромицин) в комбинации с цефалоспориинами 2-го поколения обеспечивает и даже превосходит результаты, получаемые ранее при назначении комбинации гентамицина с цефалоспориинами 3-го поколения, при этом последние могут сохраняться в резерве, например, для лечения манифестных форм гнойно-септических инфекций. Более того, доказано, что практическое применение аминогликозидов с цефалоспориинами 2-го поколения (цефуроксим) вместо традиционных цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтазидим и др.) достоверно снижает риск бактериемий, вызванных госпитальными штаммами метициллинрезистентного стафилококка в отделениях интенсивной терапии. При такой тактике антибиотикотерапии более токсичный амикацин остается препаратом резерва. Назначение амикацина в отделениях интенсивной терапии показано при доказанной псевдомонадной (синегнойной) этиологии инфекционного процесса, когда выделенный штамм *Pseudomonas aeruginosa* устойчив к нетилмицину.
- Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются важной областью применения аминогликозидов. Условия их применения при данной патологии оптимизированы: рекомендованы дозы и интервалы дозирования в зависимости от стадии заболевания, свойств возбудителя. При неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей аминогликозиды могут применяться в низких дозах (например, гентамицин амбулаторно у взрослых больных в единственной дозе 100 мг внутримышечно). При осложненном течении ИМП с вовлечением в процесс почечной ткани аминогликозиды должны применяться в полной дозе.
- Аминогликозиды (главным образом гентамицин) применяют для профилактики послеоперационных гнойных осложнений в колоректальной хирургии. В этом случае гентамицин внутримышечно или внутривенно назначают в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в комбинации с клиндамицином (0,6 г) внутривенно или метронидазолом (500 мг) внутривенно или ректально (2 г).

- Место аминогликозидов в амбулаторной практике. При амбулаторном применении антибиотиков чрезвычайно важным является соблюдение стратегических принципов антибиотикотерапии, в частности - принципа минимальной достаточности. Другими словами, использование с благими намерениями в амбулаторной практике препаратов резерва, которыми являются аминогликозиды, оборачивается неблагоприятными последствиями. Следовательно, в участковой практике проводить лечение инфекций аминогликозидами во взрослой практике нерационально, а в детской противопоказано.

P.S. Рекомендовать к запрещению использование аминогликозидов для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях, как это сделано в г. Москве (Приказ КЗ г. Москвы №211 от 05.05.1999 г.).

Побочные реакции

Аминогликозиды относятся к препаратам с высокой частотой НПР. Этой группе препаратов свойствен узкий коридор безопасности, т. е. незначительный разрыв между эффективным и токсическим уровнем концентраций в крови.

Факторы риска развития нежелательных реакций

- Пожилой возраст.
- Высокие дозы.
- Длительное применение (более 7-10 дней).
- Гипокалиемия.
- Дегидратация.
- Поражения вестибулярного и слухового аппарата.
- Почечная недостаточность.
- Одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).
- Одновременное введение с миорелаксантами.
- Миастения.
- Быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в брюшную и плевральную полость.

Меры профилактики нежелательных реакций

- Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.
- Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2-3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина.
- Соблюдать максимальную продолжительность терапии - 7-10 дней, исключение составляют бактериальный эндокардит - до 14 дней, туберкулез - до 2 мес.

- Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7-10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4-6 недель.
- Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

К основным проявлениям специфического нежелательного действия аминогликозидов относятся:

- ототоксическое действие (10-25%) (вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, спонтанный и спровоцированный нистагм, синдром Меньера, нарушение слуха до полной глухоты) (Таблица 4.4);

Данное осложнение возникает из-за способности накапливаться аминогликозидов в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям. Одновременно возникают дегенеративные изменения в афферентных нервных окончаниях во внутреннем ухе.

Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка), а другие антибиотики кохлеарные расстройства (глухоту). Глухота носит необратимый характер.

Наибольшая опасность возникновения данного осложнения существует при парентеральном использовании (неомицина, канамицина, и амикацина).

Частота слуховых расстройств при лечении гентамицином в стандартных дозах обычно невысока и колеблется в пределах 3 - 8%; она возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек.

Вестибулярные и слуховые расстройства при гентамицинотерапии практически не наблюдаются у новорожденных и грудных детей, даже при лечении высокими дозами антибиотика (5 - 6 мг/кг в сутки). Имеются экспериментальные данные о меньшей ото- и нефротоксичности тобрамицина, однако эти различия достоверно не подтверждены клиникой.

- нефротоксичность (протеинурия, энзимурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови; в редких случаях олигурия) (Таблица 4.4).

Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушении функции многих ферментов (Na, K – АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) Возникает клиника интерстициального нефрита (нарушается концентрационная функция почек, в моче появляется белок и лейкоциты).

Осложнение носит обратимый характер, если не произошло наслоения на имеющуюся патологию почек. Наиболее опасны (гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин).

Частота возникновения этих реакций возрастает при длительной терапии аминогликозидами в высоких дозах, совместном применении с другими препаратами (фуросемид, этакриновая кислота, антибиотики гликопептиды, полимиксины и др.);

Сравнительная нефро- и ото- токсичность

По степени снижения общей токсичности	Нефротоксичность %	Ототоксичность %
Гентамицин	11	7
Тобрамицин	8	3
Амикацин	5,5	7
Нетилмицин	1	3

- аллергические реакции (кожные сыпи, уртикарии, ларингоспазм) возникают редко. Перекрестная аллергия наблюдается со всеми представителями группы аминогликозидов;
- при быстром внутривенном введении высоких доз аминогликозидов возможны развитие нейромышечной блокады, иногда остановка дыхания. Аминогликозиды вмешиваются в синтез белков, понижают синтез и чувствительность Н-холинорецепторов к ацетилхолину пре- и постсинаптической мембраны.

Опасность развития этого осложнения увеличивается при их одновременном применении с анестетиками, миорелаксантами; при переливании больших объемов цитратной крови и др, препаратами магния, антидепрессантов, линкомицина и клиндамицина.

Условия способствующие возникновению нервно-мышечного блока:

- ✓ Создание токсической концентрации
- ✓ Наличие наследственной и приобретенной предрасположенности к нарушению нервно-мышечной передачи (миастения)
- ✓ Назначение аминогликозидов недоношенным новорожденным и новорожденным. В силу онтогенетических особенностей у них не велики запасы ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и при поступлении возбуждения в синаптическую щель выделяется меньшее количество ацетилхолина. Кроме этого у детей раннего возраста выше активность ацетил и бутирилхолинэстераз

В случае возникновения паралича дыхания проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, назначают внутривенно капельно кальция хлорид и прозерин. Последний вводят на фоне внутривенной инъекции атропина, через 1-2 мин. После учащения пульса.

- К таким же редким осложнениям терапии аминогликозидами, как и нейромышечная блокада, относятся парестезии, мышечная слабость (вследствие гипокальциемии, гипокалиемии и др.).
- Флебиты
- Нарушения всасывания из ЖКТ. За счет угнетения транспортных систем в слизистой оболочке кишечника, в результате происходит снижение усвоения аминокислот, сахаров, жирных кислот, и может приводить к синдрому мальабсорбции.

Лекарственные взаимодействия

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце с пенициллинами, цефалоспоридами, гепарином, левомицетином сульфатом (выпадают в осадок).

Во время приема аминогликозидов и в течение 2 (лучше 4) недель после их отмены не рекомендуется вводить:

1. Ототоксичные препараты – фуросемид, полимиксин, ристомицин, гликопептиды, этакриновую кислоту;
2. Нефротоксичные препараты – цефалоспорины 1 поколения, уреидо и карбоксициллины, ристомицин, полимиксин, ванкомицин, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, фуросемид, этакриновую кислоту, препараты платины и золота, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин;
3. Миорелаксанты, препараты магния, антидепрессанты, линкомицин, клиндамицин - так как они способствуют возникновению нервно-мышечного блока и нарушения дыхания;
4. Дигоксин и феноксиметилпенициллин – так как нарушается их всасывание.

Таблица 4.5

Значимые варианты взаимодействия аминогликозидных препаратов.

Препараты	Результаты взаимодействия
Амилорид	Снижение проникновения аминогликозидов в проксимальные каналцы, уменьшение нефротоксичности
Амфотерицин В	Повышение нефротоксичности
Цефалотин	Возрастание частоты ото-, нефротоксических реакций
Цисплатин	Возрастание нефротоксичности
Фуросемид, этакриновая кислота	Возрастание ототоксичности
Миорелаксанты	Увеличение опасности развития нейромышечной блокады
Пенициллины, особенно карбенициллин	Физико-химическое взаимодействие со снижением эффективности аминогликозидов
Ванкомицин	Увеличение нефротоксичности
Индометацин	Уменьшение почечного клиренса аминогликозидов

Принципы дозирования аминогликозидов

Ввиду того, что при применении аминогликозидов могут развиваться тяжелые нежелательные реакции, а также учитывая особенности их фармакокинетики (выведение через почки в неизменном виде), особое внимание следует уделять правильному расчету доз аминогликозидов. При этом следует принимать во внимание два ключевых положения:

- доза аминогликозидов (не только у детей, но и у взрослых!) должна рассчитываться, исходя из массы тела;
- доза должна быть скорректирована исходя из индивидуальных особенностей пациента: возраст, функция почек, локализация инфекции.

Факторы, определяющие дозу аминогликозидов

Ожирение/истощение.

Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25%.

Возраст.

Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых, так как у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации. Новорожденные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг/сут. В целом у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недоношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.

Функция почек

Поскольку аминогликозиды выделяются из организма в неизменном виде с мочой, при нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу. Наиболее информативный показатель функции почек - клиренс эндогенного креатинина (клубочковая фильтрация), который рассчитывается у взрослых **по формуле Кокрофта и Голта (Cockcroft, Gault, 1976),**

Для мужчин:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8}$$

Для женщин:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

а у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987).

$$КК = \frac{\text{Длина тела}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8} \times k$$

- где k – возрастной коэффициент перерасчета:
- ✓ 0,33 – недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
 - ✓ 0,45 – доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
 - ✓ 0,55 – дети в возрасте от 2 до 14 лет;
 - ✓ 0,55 – девочки старше 14 лет;
 - ✓ 0,70 – мальчики старше 14 лет.

Для правильного выбора дозы аминогликозидов определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2-3 дня.

Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% - является показанием для отмены аминогликозидов. При почечной недостаточности *первая разовая доза* гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1,5-2 мг/кг, амикацина - 7,5 мг/кг. *Последующие разовые дозы* определяются по формуле, указанной в таблице 4.6.

Таблица 4.6

Дозирование аминогликозидов в зависимости от уровня креатинина

Антибиотик, первоначальная разовая доза*, мг/кг	Интервал между введениями, ч; клиренс креатинина, мл/мин				Дополни- тельная доза после сеанса гемодиали- за, мг/кг
	> 80	80 - 50	50 - 10	< 10	
Амикацин 5,5 - 7,5	8 - 12	12	24 - 36	36 - 48	2,5 - 3,75
Гентамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1 - 1,5
Нетилмицин, 1,3- 2,2	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1
Сизомицин, 0,7 - 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	2
Тобрамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1
* Последующие дозы амикацина рассчитываются по формуле:					
** 5 мг/кг при клиренсе креатинина (Clcr) < 8 мл/мин.					

Тяжесть и локализация инфекции.

При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, бактериальном эндокардите - средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них наруше-

но распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

Кратность введения

Традиционно аминогликозиды вводились 2-3 раза в сутки.

Однако в результате многочисленных исследований было показано, что во многих случаях всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить один раз.

При однократном режиме введения клиническая эффективность не снижается, а частота нежелательных реакций даже может уменьшаться.

Однократное введение применяется при большинстве показаний. Исключения составляют эндокардит, менингит, период новорожденности.

При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15-20 мин, так как внутримышечно трудно ввести большой объем препарата.

Возможность введения аминогликозидов 1 раз в сутки оправдана с точки зрения особенностей микробиологического действия (дозозависимый, быстро наступающий полный бактерицидный эффект; постантибиотический эффект большей продолжительности).

Клинически подтверждены меньшая токсичность аминогликозидов (особенно нефротоксичность) при однократном введении по сравнению с повторным при аналогичной или большей эффективности.

Меньшие ото- и нефротоксичность аминогликозидов при данном режиме обусловлена их меньшим накоплением в почках, внутреннем ухе вследствие меньшего числа инъекций в сутки, сокращения общей продолжительности лечения (< 8 дней).

Однократное введение суточной дозы аминогликозидов позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

Суточная доза аминогликозидов при однократном введении составляет 100% от стандартной или несколько меньше (75 - 80%).

Продолжительность лечения определяется динамикой клинических симптомов заболевания и скоростью элиминации возбудителя, в большинстве случаев она на 2 - 3 дня меньше, чем при традиционных режимах применения аминогликозидов.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Для аминогликозидов установлена взаимосвязь между их концентрацией в крови, антимикробным эффектом и частотой развития ототоксичности и нефротоксичности.

В то же время фармакокинетика аминогликозидов имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого при введении средних доз препаратов

примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации (Таблица 4.7).

Таблица 4.7

**Ситуации, при которых фармакокинетический мониторинг
аминогликозидов обязателен**

Показания к контролю фармакокинетики аминогликозидов	
Общие	Специальные
Длительность применения больше 5 дней	Хроническая почечная недостаточность
Неопределенность клинических результатов	Транзиторное изменение выделительной функции почек
Высокая лихорадка	Хронический амбулаторный перитонеальный диализ
Конституционные или патологические отклонения (ожирение, истощение, увеличенные объемы внеклеточной жидкости и др.)	Недоношенность, ожоги, муковисцидоз, отсутствие эффекта лечения, ранние признаки нефро- и ототоксичности и др.

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга определяют: пиковую концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови - через 60 мин после внутримышечного введения препарата или через 15 мин после окончания внутривенного введения; остаточную концентрацию - перед введением очередной дозы.

Таблица 4.8

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ**

Препарат	Концентрация, мкг/мл	
	пиковая, не менее	остаточная, не более
Гентамицин	6-10	2
Тобрамицин	6-10	2
Нетилмицин	6-10	2
Амикацин	20-30	10

Установление пиковой концентрации не ниже порогового значения, свидетельствует о достаточности используемой дозы аминогликозида, при этом ее высокие уровни не представляют опасности для пациента (Таблица 4.8).

Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции препарата и об опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между разовыми дозами. При однократном введении всей суточной дозы достаточно определять только остаточную концентрацию.

Таким образом, оптимизация применения аминогликозидов предполагает ряд подходов, выполнение которых способствует не только снижению частоты побочных реакций, но и повышению эффективности терапии.

Таблица 4.9

Дозы аминогликозидов

Антибиотик	Разовая доза	
	взрослые, дети старше 14 лет	дети до 14 лет
Амикацин Внутримышечно, Внутривенно	0,5 г каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 1,5 г). При введении 1 раз в сутки по 1 - 1,5 г через 24 ч.	По 5 - 7,5 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 15 мг/кг); 7,5 - 10 мг/кг по показаниям через 24 ч.
Гентамицин Внутримышечно, Внутривенно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч.	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг).
Сизомицин Внутримышечно, Внутривенно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг).	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг).
Нетилмицин Внутримышечно, Внутривенно	По 0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч.	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч. (максимальная суточная доза 5 мг/кг) через 24 ч.
Тобрамицин Внутримышечно, Внутривенно	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки, 4,5 мг/кг через 24 ч.	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза 5 - 6 мг/кг через 24 ч).
* Суточная доза аминогликозидов корректируется при почечной недостаточности, у новорожденных с нормальной массой тела и недоношенных. ** Возможно увеличение суточной дозы до 6 - 7 мг/кг по жизненным показаниям.		

Глава 5.

Клиническая фармакология антибактериальных препаратов группы хинолонов.

Хинолоны - большая группа антимикробных препаратов, объединенных единым механизмом действия: ингибированием фермента бактериальной клетки - ДНК-гиразы.

Первым препаратом из класса хинолонов была налидиксовая кислота (неграм), применяемая с 1962 г. Хинолоны, в связи с особенностями фармакокинетики и спектра антимикробного действия, имеют ограниченную область применения и показаны для лечения инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций. К представителям данного класса антимикробных препаратов быстро развивается резистентность бактерий. Для лечения генерализованных форм инфекционных процессов и инфекционно-воспалительных заболеваний разной локализации эти препараты не применяются.

Принципиально новые соединения удалось получить при введении атома фтора в 6-е положение молекулы хинолона. Наличие атома фтора (одного или нескольких) в молекуле и различных заместителей в разных позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств отдельных препаратов. В зависимости от числа атомов фтора выделяют монофторированные, дифторированные и трифторированные соединения. Однако, число атомов фтора не оказывает влияние на антимикробную активность препаратов. В настоящее время фторхинолоны занимают одно из ведущих мест среди антимикробных средств для лечения различных инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов в неинфекционной клинике.

Классификация хинолонов по поколениям.

В основе их деления положены спектр действия, скорость вторичной резистентности, активность, фармакокинетические характеристики, нежелательные эффекты и показания.

Хинолоны 1 поколения.

Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм), кислота оксолиниевая, кислота пипемидиевая (палин, пипрам).

Хинолоны 2 поколения, так называемые фторированные хинолоны, которые подразделяются по количеству атомов фтора на:

Монофторхинолоны

- Норфлоксацин (флоксацин, баразан)
- Эноксацин (гирамид)
- Пефлоксацин (пеклацин, абактал)
- Офлоксацин (таривид)
- Ципрофлоксацин (ципробай)
- Руфлоксацин

Дифторхинолоны

- Ломефлоксацин (максаквин)
- Спарфлоксацин (загам)

Трифторхинолоны

- Гесуфлоксацин
- Флероксацин

Кроме этого, существует классификация, разработанная преимущественно на спектре активности (Таблица 5.1).

Таблица 5.1

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

I поколение – нефторированные	II поколение – «грамотрицательные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «антианаэробные»
Налидиксовая _нслота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиниевая _нслота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиновая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

Так как хинолоны I поколения применяются исключительно при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, в данной главе они рассмотрены не будут.

Фторхинолоны

Фторхинолоны являются препаратами широкого антимикробного спектра, охватывающего грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Фармакологический эффект данных препаратов бактерицидный. При этом в отношении быстроделющихся клеток возникает уже через несколько часов, а медленноделющихся клеток - через 1-2 дня.

Механизм действия

Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в ингибировании ими ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, ключевого фермента _нна_ иальной клетки, ответственного за процесс нормального синтеза ДНК.

Крайне важно, ДНК-гираза у бактерий (прокариот) принципиально (и по структуре и по количеству субъединиц, и функции) отличается от ДНК-гиразы эукариот (клеток человека и грибов). Именно это объясняет высокую избирательность в действии фторхинолонов против микроорганизмов и минимальную токсичность этих препаратов для человека.

Развитие резистентности

У микроорганизмов может развиваться устойчивость к фторхинолонам, хотя частота спонтанных мутаций очень низкая. В последние годы накапливаются данные о распространении устойчивости среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

Спектр активности

- Высококочувствительным к фторхинолонам является большинство штаммов *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *M. Catarrhalis*, *E. Coli* (штаммы, чувствительные к налидиксовой кислоте), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp.
- К чувствительным микроорганизмам относятся *E. Coli* (штаммы, устойчивые к налидиксовой кислоте), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Bordetella* spp., *Enterobacter* spp., *Legionella* spp., *Yersinia* spp., *Serratia* spp., *Campylobacter* spp., *Staphylococcus* spp. (включая ннамы, устойчивые к метициллину), некоторые штаммы *Clostridium* (*C. perfringens*). Среди штаммов *Pseudomonas*, в том числе *P. Aeruginosa*, а также *S. Aureus*, *Streptococcus* spp. (в том числе *S. Pneumoniae*), *Legionella*, *Listeria*, *Providencia*, *Serratia*, имеются как чувствительные, так и умеренно чувствительные штаммы.
- Как правило, умеренно чувствительными являются *Brucella* spp., *Corynebacterium* spp., *Gardnerella*, *Chlamydia* spp., *Mycobacterium tuberculosis* (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.), ннаэробные стрептококки.
- Устойчивы к действию фторхинолонов: грибы, вирусы, трепонемы и большинство простейших.

Фторхинолоны проявляют хорошую активность в отношении атипичных микробов: хламидий, микоплазм, легионелл, а также микобактерий; в отношении них наиболее активным препаратом является спарфлоксацин.

Фторхинолоны проявляют активность в отношении различных видов грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий.

Фармакокинетика

Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме руфлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина). Все препараты можно назначать внутрь.

Характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, которая достигает от 60 % (ципрофлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин) до 100 % офлоксацин. Исключением является норфлоксацин, биодоступность которого после приема внутрь составляет 35 – 45%.

Таблица 5.2

Препараты.	Фармакокинетические параметры фторхинолонов												
	С макс, мг/л	Т макс, ч	T1/2, ч	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Объем распределения, л/кг	Биотрансформация в печени, %	Выведение ЖКТ, %	Почечное выведение, %	Кол-во приемов в сутки	Инфекции ЦНС	Проникновение через плаценту	Пути введения
Ципрофлоксацин	2 – 2,9	1-1,5	3-5	60-80	20-40	2,5 - 3,5	15-30	40-50	40 – 60	250-750 мг. * 2 раза (пища замедляет всасывание но не уменьшает)	+	+	Внутрь, в/в
Офлоксацин	3,5–5,3	1,1-1,4	5-7	95-100	25	1,2 - 1,4	5	5-10	80 – 90	200-400 мг. * 2 раза (запивать небольшим кол-вом воды)	+	+	Внутрь, в/в
Пефлоксацин	3,8–4,1	1,5	6-14	90-100	20 -30	1,1 - 1,7	-	30-40	60	400 мг*2 (во время еды)	+	+	Внутрь, в/в
Норфлоксацин	1,4 - 1,8	1- 3	3,3-5	35-40	14	-	небольшая	30-40 (неизменном)	30 – 40 (неизменном)	400 мг. * 2 раза (за 1 час до или через 2 час. после еды.	+	+	Внутрь
Эноксацин	2,1-3,7	1,9	3,4-6,4	70-90	40-51	2,5-3	-	30	60-70	200 мг. * 2 раза (не зависит от приема)	-	?	Внутрь
Ломефлоксацин	3-5,2	0,5-2	6,5-7,8	95-100	21	1,5-2,1	10-15	10-15	70-80 (неизменном)	400 мг. * 1 раз	-	?	Внутрь
Левифлоксацин	2,8-5,2	1-2	6-8	99	30-40	1,2 -1-8	5	10	80-90 (неизменном)	250-500 мг. * 1-2 раза	-	?	Внутрь, в/в
Флероксацин	4,4-6,8	1-2	8,6-12	90-100	23	0,8-1,2	-	-	70	1-2	-	-	-
Руфлоксацин	1,9-5,4	4	36	60	60	1,6-2	-	-	30-50	1	-	-	-
Спарфлоксацин	1,2-1,6	2,7-6	18-20	60	44	1,6-1,9	40	60	5-10 и 40 метаб.	400мг.*1; 200мг.*1 (нез-мо от пищи)	+		Внутрь

Таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом. Прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, не влияя на объем всасывания.

Фторхинолоны быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальных концентраций в крови через 1 - 2 ч. (исключение - пролонгированные препараты: флерофлоксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин 3-6 часов). T_{1/2} составляет 5 - 10 ч., что позволяет назначать их 2 раза в сутки.

Для спарфлоксацина и руфлоксацина T_{1/2} составляет соответственно 18 - 20 и 36 ч, в связи с чем возможно их применение 1 раз в сутки и реже. При повторном применении возможна некоторая кумуляция ряда препаратов или их метаболитов.

Фторхинолоны в низкой степени связываются с белками сыворотки крови - менее 30%. Имеют большой объем распределения (90 л и более), что свидетельствует об их хорошем проникновении в различные ткани, где создаются концентрации, во многих случаях близкие к сывороточным или превышающие их (Таблица 5.2). В частности, отмечается хорошее проникновение фторхинолонов: в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным. Препараты хорошо проникают в альвеолярные макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты человека, что имеет важное значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией микробов (Таблица 5.3).

Таблица 5.3

Проникновение фторхинолонов в ткани.

Показатель проникновения: концентрация в биосубстрате / концентрацию в сыворотке

Препарат	Альвеолярные макрофаги	Слизистая бронхов	БА жидкость	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	-	0,84	12,27

Фторхинолоны метаболизируют в организме, при этом биотрансформации в большей степени подвержен пефлоксацин и спарфлоксацин (50 - 85%), в наименьшей - офлоксацин и ломефлоксацин (менее 10%); остальные препараты по степени метаболизма занимают промежуточное положение.

Элиминация фторхинолонов в организме осуществляется почечным и внепочечным (биотрансформация в печени, экскреция с желчью, выведение с

фекалиями и др.) путями. При экскреции фторхинолонов почками в моче создаются концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним микрофлоры в течение длительного времени. Офлоксацин и ломефлоксацин почти полностью выводятся из организма почками в неизмененном виде, поэтому при снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 30 мл/мин необходимо снижать дозу этих препаратов в 2-3 раза (Таблица 5.4).

Таблица 5.4

**Влияние почечной недостаточности на период
полуэлиминации фторхинолонов (часы)**

Препараты	Нормальная функция почек	Почечная недостаточность
Офлоксацин	3-8	40-50
Ломефлоксацин	7-8	21-38
Пефлоксацин	6-14	10-15
Ципрофлоксацин	3-7	5-10
Эноксацин	4-7	5-17
Норфлоксацин	2-5	5-10
Флероксацин	13	21-30
Спарфлоксацин	19	38

Лекарственное взаимодействие

1. Всасывание фторхинолонов в ЖКТ резко ухудшается при одновременном приеме антацидов, сукральфата, препаратов, содержащих катионы Ca, Mg, Al, Fe, Zn. Антацидные препараты, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из желудочно-кишечного тракта. Если антациды применяют с разрывом 4 ч, их влияние на всасывание незначительно.

2. Ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут ингибировать метаболизм теофиллина, кофеина и непрямых антикоагулянтов в печени и повышать их концентрацию в крови. Другие фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, темафлоксацин) не влияют на метаболизм теофиллина.

3. При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

4. Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками, возникает антагонизм.

5. Возможно комбинированное применение фторхинолонов с клиндамицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином, пенициллинами, цефалоспоридами или аминогликозидами.

6. Для усиления действия на грамположительные кокки их сочетают с ванкомицином, на анаэробы с метронидазолом, клиндамицином.

7.Пробеницид, уреидопенициллины, циметидин – нарушают экскрецию фторхинолонов (офлоксацина, ломефлоксацина) почками, что способствует их накоплению в организме.

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей.

Фторхинолоны широко применяются у больных с инфекциями мочевыводящих путей. Эффективность при неосложненных и осложненных инфекциях составляет 70 - 100% (включая инфекции, вызванные *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами, устойчивыми к другим антибактериальным препаратам).

Хорошие результаты получены у больных с бактериальным и бактериально-хламидийным простатитом (55 - 100%).

- Инфекции, передающиеся половым путем.

Фторхинолоны эффективны, в первую очередь при гонорее. При острой неосложненной гонорее разной локализации (включая глотку и прямую кишку) действенность фторхинолонов составляет 97 - 100% даже при однократном применении.

Препараты показали хорошие результаты при инфекции, вызванной *N.ducrey*, в том числе штаммами, устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам. Менее выраженный эффект фторхинолонов наблюдается при урогенитальной инфекции, вызванной хламидиями (элиминация возбудителя составляет 45-100%) и микоплазмами (33 - 100%).

При сифилисе препараты этой группы не применяются.

- Кишечные инфекции.

Хорошие результаты при применении фторхинолонов наблюдаются при кишечных инфекциях (сальмонеллез, дизентерия, различные формы бактериальной диареи, включая диарею путешественников, энтероколиты, вызванные токсигенными штаммами *E. coli*, холера, кампилобактериоз).

- Инфекции дыхательных путей.

В случаях респираторных заболеваний фторхинолоны имеют важное значение при лечении инфекций нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, бронхоэктатическая болезнь), вызванных грамотрицательной микрофлорой, включая *P. aeruginosa*.

Некоторые препараты эффективны при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.

Хорошие результаты получены при применении фторхинолонов (прежде всего ципрофлоксацина) при лечении инфекций нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом.

Применение фторхинолонов как препаратов первого ряда при инфекциях верхних дыхательных путей нецелесообразно.

- Хирургические инфекции.

Фторхинолоны являются эффективными препаратами для лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных процессов в коже, мягких тканях, гнойных артритов, хронического остеомиелита, вызванных грамотрицательными аэробными бактериями (включая *P. aeruginosa*) и *S. aureus*.

- Гинекологические инфекции.

Учитывая хорошее проникновение фторхинолонов в гинекологические ткани (матка, влагалище, маточные трубы, яичники), их успешно применяют при лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза.

- Септицемия, бактериемия.

Фторхинолоны (парентерально или внутрь) эффективны при септических процессах, сопровождающихся бактериемией, вызванной грамотрицательными и грамположительными аэробными микроорганизмами.

- Инфекции центральной нервной системы.

Лечение вторичных бактериальных менингитов.

- Инфекции у больных с нейтропенией.

Фторхинолоны применяются для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией. Показанием для назначения препаратов является риск развития инфекций, вызываемых грамотрицательной микрофлорой.

- Туберкулез и другие микобактериозы.

Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин) успешно применяли в комплексной терапии тяжелых, осложненных форм туберкулеза, вызванного резистентными к основным противотуберкулезным препаратам штаммами микобактерий. Являются препаратами для лечения бактериальных (немикобактериальных) осложнений у больных туберкулезом.

- Профилактика инфекций.

Применяются для профилактики инфекций при различных оперативных вмешательствах с высоким риском развития инфекций, для профилактики инфекций при трансплантациях костного мозга, инфекций мочевыводящих путей при эндоуретеральных манипуляциях, перед операцией по поводу мочекаменной болезни, при подготовке к литотрипсии.

Препараты используются для профилактики рецидивов инфекции (у больных муковисцидозом, при хронической инфекции мочевыводящих путей, нейтропении и др.).

- Применение в педиатрии.

Мировой опыт наблюдения свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости фторхинолонов (побочные реакции были такими же, как у взрослых, и встречались с той же частотой). Артралгии встречались у детей, получавших фторхинолоны, в 0,4 - 1,3% случаев. Несмотря на хорошие результаты и низкий показатель побочных реакций, включая артралгии, фторхинолоны запрещены в педиатрии. Они должны рассматриваться как препараты резерва при угрожающих жизни инфекциях.

Побочные реакции

Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся больными, как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении.

Таблица 5.5

Частота побочных реакций (%) при применении ФХ

Побочные реакции	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	НОР	ЭНО	ЛФЛ	СПФЛ	ФЦН	ТОФЛ
Всего, средние данные (число больных у которых проведено лечение)	9,3 9473	4,5 15641	9,7 1437	9,1 2206	6,2 2407	10,1 3238	4,8 2754	21 4234	3,6 3010
<i>Со стороны ЖКТ</i>	2,1 – 5,0	3,0 – 3,2	4,2	1,8 – 2,8	3,8	3,9 – 5,1	2,0	11,0	2,3
Со стороны ЦНС	0,4 – 1,6	0,9 – 1,0	1,1 – 1,2	0,8 – 4,4	1,2	2,3 – 5,5	0,6	9,0	0,4
Кожные реакции (сыпь, зуд)	0,1 - 1,4	0,4 – 0,7	1,3 – 2,4	0,4 – 0,6	0,6 - 0,7	3,5	1,6	3,0	0,8
Фоточувствительность	0,04		0,8			2,1 – 2,4		0,6	
Гематологические	1,0	0,5	2,5	5,3	0,2 – 0,7	0,7	0,4 – 1,2	0,3	0,06 – 0,08
Повышение трансаминаз	1,4	2,4	1,8	0,8	0,5		0,1		
Повышение креатинина								0,7	0,4
Протеинурия	0,6			0,5			0,1		0,2
Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин; ОФЛ – офлоксацин; ПФЛ – пефлоксацин; НОР - норфлоксацин; ЭНО – энноксацин; ЛФЛ – ломефлоксацин; СПФЛ – спарфлоксацин; ТОФЛ – тосуфлоксацин;									

Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (до 10%) и центральной нервной системы (0,5 - 6%) (Таблица 5.5).

- Диспептические явления: тошнота рвота, анорексия, диарея;
- Аллергические реакции, встречаются не более чем у 2% больных (сыпь, кожный зуд);
- Артралгии, артропатии, миалгии, тендовагинит. Возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), что при физической нагрузке может вести к их разрывам;
- ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, ЧМТ);
- Гемолитическая анемии (при дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лейкопения, тромбоцитопении;

- Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий;
- Фотосенсибилизация;
- Повышение активности трансаминаз;
- Псевдомембранозный колит, кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или влагалища;
- Эпифора (слезящийся глаз);
- Интерстициальный нефрит, кристаллурия.

Противопоказания

- ✓ Гиперчувствительность больных к хинолоновым препаратам.
- ✓ Детский и подростковый возраст.
- ✓ Беременные и кормящие грудью женщины.
- ✓ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Хинолоны II поколения

Ципрофлоксацин

Синонимы: Ципробай, Ципринол.

Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов. Наиболее активный в отношении грамотрицательных бактерий. Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении *P. aeruginosa*. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность – 70-80%. T_{1/2} - 4-6 ч. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП - 0,25-0,5 г каждые 12 ч; при острой гонорее - 0,5 г однократно. Внутривенно капельно по 0,4-0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно). Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч, внутривенно; для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Дети. Внутрь - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 1,5 г/сут) независимо от еды; внутривенно капельно - 7,5-10 мг/кг/сут в 2 введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-2 мес.

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы по 50 и 100 мл с раствором для инфузий по 0,1 г и 0,2 г; концентрат для инфузий 0,1 г в ампулах по 10 мл; глазные и ушные капли, глазная мазь 0,3%.

Норфлоксацин

Синоним: Нолицин.

В отличие от других фторхинолонов создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях. Биодоступность низкая – 30-70%. Короткая длительность действия, период полувыведения составляет 3-4 часа. Системно

применяется только при инфекции МВП, простатите, гонорее и кишечных инфекциях (шигеллез). Местно – при инфекциях глаз и наружного уха.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - по 0,2 - 0,4 г каждые 12 ч, при острой гонорее - 0,8 г однократно, при остром цистите у женщин – 0,4 каждые 12 часов в течение 3 дней.

Дети. Внутрь - 10 мг/кг/сут в 2 приема.

Назначается за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

Формы выпуска

Таблетки по 0,2; 0,4 и 0,8 г; глазные капли ("Нормакс") и ушные капли 0,3% во флаконах по 5 мл.

Офлоксацин

Синонимы: Таривид, Офлоксин.

Самый активный среди хинолонов II поколения против пневмококков и хламидий. Хуже, чем ципрофлоксацин, действует на *P.aeruginosa*. Высокая биодоступность – 95-100%. $T_{1/2}$ – 4,5-7 часов. Мало влияет на метаболизм метилксантинов и непрямых антикоагулянтов. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

Дозировка

Взрослые. По 0,2 - 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно. При инфекциях МВП - 0,2 г каждые 12 ч. При острой гонорее - 0,4 г однократно. Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,4 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Дети. Внутрь - 7,5 мг/кг/сут в 2 приема независимо от еды, внутривенно капельно - 5 мг/кг/сут в 2 введения.

Формы выпуска

Таблетки по 0,1 и 0,2 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,2 г. Глазные и ушные капли 0,3%. Глазная мазь 0,3%.

Пефлоксацин

Синонимы: Абактал.

По активности *in vitro* несколько уступает ципрофлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. Биодоступность высокая – 95-100%. $T_{1/2}$ - 9-13 ч. Образует активный метаболит – норфлоксацин. Чаше, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты.

Дозировка

Взрослые. Первая доза - 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (только на 5% глюкозе); при инфекциях МВП - 0,4 г каждые 24 ч; при острой гонорее и остром цистите у женщин - 0,8 г однократно. В/в. Взрослые: 0,8 на первое введение, далее по 0,4 каждые 12 часов. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 часа.

Формы выпуска

Таблетки по 0,2 и 0,4 г; ампулы по 5 мл с раствором, содержащим 0,4 г пefлоксацина. Раствор для инъекций 4 мг/мл во флаконах по 100 мл.

Ломефлоксацин

Синонимы: Максаквин.

Обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие фторхинолоны, особенно в отношении пневмококков. Не действует на *P. aeruginosa*. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза. Переносится несколько хуже, чем другие фторхинолоны. В частности, часто вызывает фотосенсибилизацию. Биодоступность препарата находится около 95-100%. $T_{1/2}$ – 7-8 часов. Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - 0,4-0,8 г/сут в один прием независимо от еды.

Формы выпуска

Таблетки по 0,4 г; глазные капли 0,3% во флаконах по 5 мл.

Хинолоны III поколения

Левифлоксацин

Синонимы: Таваник.

Представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. В два раза более активен *in vitro*, чем офлоксацин. Имеет высокую биодоступность – 99%. Период полувыведения составляет 6-8 часов.

Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), других грамположительных бактерий, микоплазм и хламидий и микобактерий. Лучше переносится, чем офлоксацин.

Дозировка

Взрослые. Внутрь и внутривенно (медленно) - 0,5 г один раз в день независимо от еды; при остром цистите - 0,25 г один раз в день в течение 3 дней. Для лечения сибирской язвы - по 0,5 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы по 100 мл с раствором для инфузий по 0,5 г/мл.

Спарфлоксацин

Синонимы: Спарфло.

По спектру активности близок к левифлоксацину. Высокоактивен в отношении микобактерий. Биодоступность – 60%. Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. $T_{1/2}$ составляет 18-20 часов. Чаше, чем другие

фторхинолоны вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами.

Дозировка

Взрослые. Внутрь: в первый день 0,4-0,2 г в один прием, в последующие дни 0,1-0,2 1 раз в сутки.

Формы выпуска

Таблетки по 0,2 г.

Хинолоны IV поколения

Моксифлоксацин

Синонимы: Авелокс.

Биодоступность препарата составляет 90%, T1/2 – 12 часов. Превосходит хинолоны II поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы), анаэробов.

В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *B.fragilis*. Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки. Не взаимодействует с метилксантинами.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - 0,4 г один раз в день независимо от приема пищи.

Форма выпуска

Таблетки по 0,4 г.

Таблица 5.6

Торговые наименования фторхинолонов

Ципрофлоксацин, 500	Веро-ципрофлоксацин, ифиципро, квипро, микрофлоркс, цепрова, циклоксан, ципринол, ципробай, ципробид, ципролет, ципрофлоксацин, цитерал.
Офлоксацин, 400	Веро-флоксацин, офло, офлоксин 200, офлоцин, тариферид, тарицин.
Пефлоксацин, 400	Перти, пefлацин, пefфлоксацин, юникпef.
Норфлоксацин, 400	Локсон, негафлоркс, нолицин, норилет.
Эноксацин, 400	Эноксацин
Ломefлоксацин, 400	Окацин, ломфлоркс, максаквин

Глава 6.

Клиническая фармакология сульфаниламидных препараты

Антибактериальные химиотерапевтические средства, кроме большой группы антибиотиков представлены препаратами и других классов химических веществ с различными механизмами антимикробного действия, такие как сульфаниламиды (СА).

СА препараты применяются в клинической практике более 50 лет и заслуживают оценки с точки зрения значимости в современной антибактериальной терапии. Производные сульфаниламида, кроме антибактериальной, характеризуются и антипротозойной активностью. Они являются "основоположниками" этиотропного лечения бактериальных инфекций, в том числе в монотерапии. Среди многочисленных препаратов обладающих антибактериальной активностью, одними из первых пришли в клиническую практику сульфаниламиды.

На сегодняшний день значение СА существенно уменьшилось, тем не менее отдельные препараты этой группы остаются в арсенале врача и при хорошей переносимости больными при легких и среднетяжелых формах инфекций, могут быть применены в соответствии с чувствительностью возбудителя инфекции.

Недостатками производных СА являются достаточно быстрое развитие к ним лекарственной устойчивости бактерий по типу плазмидной, быстрое распространение лекарственно-устойчивых штаммов, перекрестная устойчивость в пределах данной группы препаратов, высокие лечебные дозы для СА короткого действия, ряд побочных реакций.

Классификация сульфаниламидных препаратов

1. Препараты применяемые для резорбтивного действия

(хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

короткого действия ($T_{1/2}$ - 8 ч.)

- стрептоцид
- норсульфазол
- сульфадимезин
- этазол
- уросульфан

средней длительности ($T_{1/2}$ - 8 - 20ч.)

- сульфаметоксазол

длительного действия ($T_{1/2}$ - 24-48 ч.)

- сульфапиридазин
- сульфонометоксин
- сульфадиметоксин

-сверхдлительные ($T_{1/2}$ - >65 ч.)

- сульфален (келфизин, меглюмин)
- сульфардоксин.

2. Препараты, действующие в просвете кишечника

(плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

- сульгин, фталазол, фтазин.
- препараты комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой (салазосульфацилпиримидин, салазопиридазин, салазодиметоксин).

3. Препараты для местного применения

- Сульфацил натрия
- Сульфазина серебряная соль

4. Препараты разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом

- Потесептил (сульфадимезин+триметоприм)
- Гросептол (сульфамеразин+триметоприм)
- Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм)
- Сульфатон (сульфамонетоксин+триметоприм)
- Лидаприм (сульфаметрол+триметоприм).

Механизм действия

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Парааминобензойная кислота (ПАБК) является звеном в метаболической цепи синтеза бактериальной ДНК. Являясь структурными аналогами ПАБК сульфаниламиды, по принципу конкурентного взаимодействия, нарушают нормальный синтез ДНК. Данные препараты блокируют фермент дигидроптероатсинтетазу и нарушают образование из фолиевой кислоты активного метаболита – дигидрофолиевой кислоты, которая переходя в тетрагидрофолиевую кислоту, принимает участие в синтезе ДНК.

В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Спектр действия сульфаниламидов

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus spp.*, сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов. Развитие устойчивости микроорганизмов значительно сузили рамки показаний к применению СА.

Показания к назначению

Системные препараты

- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P.falciparum* (в сочетании с пириметамином).

- Профилактика чумы.
- Инфекции мочевыводящих путей (уросульфан, а так же препараты длительного и сверхдлительного действия)
- Инфекции желчевыводящих путей (сульфален, сульфапиридазин, сульфадиметоксин)
- Колиэнтерит, колит (сульгин, фталазол)
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона (препараты салазапиридазинов).

Кроме ограничений по спектру действия значительно сдерживает применение препаратов большое количество тяжелых побочных эффектов.

Нежелательные реакции

Системные препараты

- Аллергические реакции: лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия). Учитывая сходство химической структуры. Возможны перекрестные аллергические реакции СА на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.

- Печень: гепатит, токсическая дистрофия.
- ЦНС: головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.

- Невриты: (возникает мышечная слабость без потери чувствительности).

- ЖКТ: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

- Почки: нефротоксичность. кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев. Кристаллурию чаще вызывают плохо растворимые сульфаниламиды (сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфален) и препараты короткого действия (кроме уросульфана, так как он не подвергается ацетилированию).

- Щитовидная железа: нарушение функции, зоб.

- Другие: фотосенсибилизация (повышенная чувствительность кожи к солнечному свету).

- Метгемоглобинемия. Возникает наиболее часто у новорожденных и детей первого года жизни, так как у них особый гемоглобин и низкая активность восстанавливающих ферментов (метгемоглобинредуктазы, глутатионредуктазы). При этом осложнении снижается кислородная емкость крови и возникает метаболический ацидоз и гипоксия.

- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Высокий риск развития гемолитической анемии и метгемоглобинемии особенно при одновременном приеме СА с другими лекарствами – окислителями (парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, фурадоном, викасолом, бутамидом, хинидином).

- Гематологические реакции: лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

- Порфирия. Возможно развитие острого приступа порфирии.
- Гипербилирубинемия. Наблюдается при использовании СА длительного и сверхдлительного действия чаще у детей младшего возраста, больных с недостаточностью уридинфосфоглюкуроновой трансферазы, больных получающих одновременно с СА препаратами другие препараты, подвергающиеся в печени реакции глюкуронидации (викасол, никотиновая кислота, левомецитин, парацетамол, глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, трийодтиронин, адреналин). При этом осложнении возникает опасность развития билирубиновой энцефалопатии (судороги, гиперкинезы, паралич, летальный исход).
 - «Синдром красной волчанки» может появляться у людей с генетически обусловленным дефицитом ацетилтрансферазы. Клинические проявления синдрома следующие: головная боль, тошнота, рвота, тахикардия, сыпь, лихорадка, выпот в плевральную полость, в крови обнаруживаются антиядерные антитела. Эти осложнения возникают при использовании СА, подвергающиеся процессам ацетилирования, особенно часто при использовании сульфадимезина.
 - Тератогенность, особенно при использовании препаратов с триметопримом.
 - Для комбинированных препаратов с триметопримом дополнительно симптомы недостаточности фолиевой кислоты и нарушения сперматогенеза. С целью профилактики и лечения назначают фолиевую кислоту.

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает бактерицидным действием. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

Выбор сочетаний предусматривает:

- 1) потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии;
- 2) расширение спектра действия, включая активность и в отношении резистентных штаммов к тому или другому компоненту в сочетании;
- 3) возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов;
- 4) улучшение переносимости лекарств, уменьшение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет снижения лечебных доз препаратов.

Механизм действия триметоприма.

У препаратов комбинированных с триметопримом фармакологический эффект – бактерицидный.

В синтезе бактериальной ДНК активное участие принимает дигидрофолатредуктаза, фермент в 10 000 раз более активный в бактериальной клетке по сравнению с клетками млекопитающих.

Триметоприм ингибирует дигидрофолатредуктазу, с последующим нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, которая является звеном в метаболической цепи синтеза бактериальной ДНК, тем самым нарушает нормальный синтез ДНК. В результате комбинирования СА и триметоприма достигается полная блокада синтеза фолиевых кислот, обеспечивается бактерицидный эффект, расширяется спектр действия, снижается частота развития лекарственной устойчивости.

Существенным при сочетании является возможность снижения дозировок каждого из препаратов.

Ко-тримоксазол

Синонимы: Бактрим, Септрин, Бисептол

Препарат состоящий из триметоприма и сульфаметоксазола (1:5). Комбинация дает бактерицидный эффект, хотя отдельно каждый препарат относят к бактериостатикам.

При его создании рассчитывали на синергидное действие компонентов. Однако оказалось, что при сочетании триметоприма с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5 синергизма удается достичь только в условиях *in vitro*, в то время как при клиническом применении он практически не проявляется. По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиозе, а в большинстве клинических ситуаций его присутствие предопределяет риск нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

Спектр активности

Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M.catarhalis*. Действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E.coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и др. Активен в отношении *H.influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), *H.ducreyi*, *B.ceracia*, *S.maltophilia*, нокардий и пневмоцист, простейших (токсоплазмы, плазмодии малярии, пневмоцисты).

Однако, за время его применения в клинике отмечается значительное нарастание лекарственной резистентности бактерий. По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., резистентность к ко-тримоксазолу в России составляет у *S.pneumoniae* более 60%, *H.influenzae* и внебольничных уропатогенных штаммов *E.coli* - около 27%, нозокомиальных штаммов *E.coli* - около 30%, шигелл - около 100%.

Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка, многие гонококки и анаэробы.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность - 90-100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты котримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45% и 60% соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизменном виде, в небольшом количестве - с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

Показания

- Бронхит, бронхоэктатическая болезнь, ангины, фарингиты, тонзилиты, отиты.
- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Стафилококковые инфекции.
- Инфекции, вызванные *S.maltophilia* и *B.ceracia*.
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).
- Хламидийные инфекции.

Эффективен при легких и средне-тяжелых формах заболевания. Важной областью его применения являются пневмоцистные пневмонии у больных на фоне иммунодефицитных состояний.

Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Беременность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития соответствующих токсических эффектов.

- Возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов и возрастание частоты маточных кровотечений.
- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся понижением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламидный компонент из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым его концентрацию в крови.
- Не следует сочетать с пенициллинами, так как сульфаниламиды ослабляют их бактерицидный эффект.

Дозировка

Взрослые. Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести по 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 0,96 г один раз в день. Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая вызванных *S.aureus*, *S.maltophilia*, *B.cereacia*) 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии - 20 мг/кг/сут в течение 3 недель.

Дети старше 2 месяцев. Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести 6-8 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю. Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) - 15-20 мг/кг/сут в 3-4 введения.

Формы выпуска

Таблетки по 0,12 г (0,1 г сульфаметоксазола, 0,02 г триметоприма), 0,48 г (0,4 г сульфаметоксазола, 0,08 г триметоприма) и 0,96 г (0,8 г сульфаметоксазола, 0,16 г триметоприма).

Сироп 0,2 г сульфаметоксазола и 0,04 г триметоприма/5 мл.

Раствор в ампулах: 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма/5 мл.

Информация для пациентов

Ко-тримоксазол необходимо принимать натощак, запивая полным стаканом воды. Правильно использовать жидкие лекарственные формы для приема внутрь (суспензия, сироп).

Сульфамонетоксин/триметоприм

Синоним: Сульфатон

Препарат, по основным характеристикам близкий к ко-тримоксазолу. В 1 таблетке содержится 0,25 г сульфамонетоксина (сульфаниламид длительного действия) и 0,1 г триметоприма.

Дозируется аналогично ко-тримоксазолу, но в 1-й день назначают ударную (удвоенную) дозу - взрослым по 2 таблетки 2 раза в день.

Сульфаметрол/триметоприм

Синоним: Лидаприм

По основным характеристикам сходен с ко-тримоксазолом. Состоит из сульфаметрола (сульфаниламид средней длительности действия, близкий к сульфаметоксазолу) и триметоприма в соотношении 5:1.

Глава 7.

Клиническая фармакология противогрибковых лекарственных средств.

Необходимость в использовании противогрибковых препаратов для лечения заболеваний дыхательных путей в последнее время существенно возросла. К числу распространенных патологий относятся кандидоз полости рта и глотки, а также системные микозы с поражением легких, включая тяжелые угрожающие жизни формы. Течение данных заболеваний осложняется возрастанием числа пациентов с иммунодепрессивными состояниями, бесконтрольное и не всегда оправданное применение антимикробных препаратов широкого спектра действия, инвазивные процедуры на органах дыхательных путей.

Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных грибов. При лечении грибковых заболеваний дыхательных путей применяются различные классы антимикотиков.

1. Классификация противогрибковых препаратов, применяемых при грибковых поражениях дыхательных путей в зависимости от химической структуры:

Полиены:

- Нистатин
- Леворин
- Натамицин
- Амфотерицин В
- Амфотерицин В липосомальный
- Амфоглюкамин

Азолы:

- Кетоконазол
- Флуконазол
- Итраконазол
- Вориконазол

2. Классификация противогрибковых препаратов, применяемых при грибковых поражениях дыхательных путей в зависимости от типа возбудителя и локализации процесса:

Лечение системных микозов, вызванных патогенной флорой

Aspergillus

Инвазивный легочный или экстрапульмональный аспергиллез

Препараты: Амфотерицин В, итраконазол, вориконазол

Blastomyces

Острый легочный бластомикоз

Препараты: Итраконазол, флуконазол, кетоконазол

Histoplasma

Легочный или диссеминированный без вовлечения ЦНС у больных без СПИДа

Препараты: Итраконазол, кетоконазол, амфотерицин В

Диссеминированный у больных со СПИДом

Препараты: Амфотерицин В, итраконазол

Диссеминированный с вовлечением ЦНС

Препараты: Амфотерицин В, флуконазол

Pneumocystis carinii

Пневмония

Препараты: Ко-тримоксазол, пентамидин, дапсон

Candida spp.

Острый кандидоз полости рта, глотки

Препараты: флуконазол, нистатин, леворин, натамицин, итраконазол.

ПОЛИЕНЫ

К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям.

Механизм действия

Препараты этой группы построены в виде закрытого кольца имеющего много двойных соединений и гидроксильных групп. Это придает препаратам гидрофильные и гидрофобные свойства, которые играют значительную роль во взаимодействии частиц препарата с биологическими мембранами. Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, увеличению проницаемости для калия и аминокислот, что в свою очередь приводит к нарушению метаболизма, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Амфотерицин В

Спектр активности

- *Aspergillus spp.*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Candida spp.*
- *Coccidioides immitis*

- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Sporotrix schenckii*
- *Fusarium* spp.
- Возбудители зигомикозов (*Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Absidia* spp.)
- Возбудители феогифомикозов (*Bipolaris*, *Curvularia* spp. и др.)

Устойчивы: грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (*P. boydii*).

Показания

Тяжелые формы системных микозов:

- Аспергиллез (эффективность у больных с нейтропенией снижена)
- Споротрихоз
- Инвазивный кандидоз (эффективность у больных с нейтропенией снижена)
- Криптококкоз
- Мукормикоз
- Феогифомикоз
- Фузариоз
- Эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз).
- Может быть неэффективен при сседоспориозе (псевдоаллешериозе) и трихоспоронозе
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).

Лечение проводится под постоянным (не реже 1 раза в 5-10 дней) контролем функции печени и почек, уровня калия и магния в сыворотке крови и общего анализа крови.

При лечении амфотерицином В надо помнить, что препарат может усиливать эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне гипокалиемии) и курареподобных миорелаксантов.

Фармакокинетика

- минимальная абсорбция с кожи и слизистых оболочек
- минимальная абсорбция из желудочно-кишечного тракта
- при в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость.
- плохо проходит через ГЭБ.
- активно связывается с липопротеинами плазмы
- проникает в серозные полости
- проходит через плацентарный барьер
- период полувыведения из плазмы 24-48 часов, но при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции в тканях.

- концентрация в спинно-мозговой жидкости составляет менее 5% концентрации в плазме
- медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к амфотерицину В
- выраженная почечная или печеночная недостаточность
- сахарный диабет.

Все противопоказания относительны, поскольку амфотерицин В практически всегда применяется по жизненным показаниям.

Особые указания

- мониторинг показателей функции почек и концентрации калия в сыворотке крови.
 - повышенная гидратация и введение натрия
 - при развитии гипокалиемии - компенсация дефицита
 - при нарушении функции почек значительно возрастает риск нефротоксичности амфотерицина В, поэтому предпочтителен липосомальный амфотерицин В. Доза препарата должна быть снижена при нарушении функции почек, особенно при нарастании концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 50%
 - еженедельный мониторинг показателей периферической крови
 - данные о перекрестной аллергии ко всем полиенам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из полиенов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.
 - амфотерицин В проходит через плаценту. Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности полиенов у человека не проводились. Однако в многочисленных сообщениях о применении амфотерицина В на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. Рекомендуется применять с осторожностью.
 - у людей пожилого возраста возможно повышение риска нефротоксичности амфотерицина В.
 - при нарушении функции печени возможен более высокий риск гепатотоксического действия амфотерицина В. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.
 - поскольку растворы амфотерицина В (стандартного и липосомального) для в/в инфузий готовятся на 5% растворе глюкозы, диабет является относительным противопоказанием. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

Побочные эффекты

Амфотерицин В отличается высокой токсичностью.

На фоне применения даже обычных терапевтических доз у 50 - 80% больных отмечаются озноб, лихорадка, головная боль, тошнота, иногда рвота (особенно при первых инфузиях).

- *Реакции на в/в инфузию:* озноб, лихорадка, повышение температуры тела, рвота, тошнота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: выраженность этих проявлений можно уменьшить при одновременном использовании нестероидных противовоспалительных средств (ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, ибупрофена) и H1-блокаторов (антигистаминных препаратов), которые назначают до, через 3 ч после начала и в конце введения. Если такая терапия неэффективна, то в начале каждого введения в инфузионную систему вводят гидрокортизон.

- *Местные реакции:* боль в месте инфузии, флебит, тромбоз. Меры профилактики: введение гепарина.

- анафилактические реакции: сыпь, зуд, бронхоспазм, ощущение жара, боли в мышцах и суставах.

- нарушение функции почек — понижение диуреза или полиурия, Меры контроля: мониторинг клинического анализа мочи, определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю. Меры профилактики: гидратация, исключение других нефротоксичных ЛС. Особое внимание при лечении амфотерицином В следует обращать на функцию почек, поскольку из-за нефротоксичности возможны развитие интерстициального нефрита, тубулярного ацидоза и повышение уровня мочевины, остаточного азота и креатинина в сыворотке крови. Небольшое повышение этих показателей несущественно. При умеренном увеличении целесообразно изменять режим введения препарата, увеличивая интервалы между введениями. При отсутствии эффекта или при значительном повышении биохимических показателей лечение следует прекратить до полной их нормализации. В случаях, когда этот процесс занимает несколько дней, лечение можно возобновить с прежней дозы, а если перерыв будет более длительным, то с меньшей дозы. Нефротоксичность можно в какой-то степени уменьшить или даже предотвратить путем дотации натрия.

- прогрессирующая нормохромная анемия вследствие нарушения костномозгового кроветворения развивается при продолжительном применении препарата. Реже - лейкопения, тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.

- гепатотоксический эффект (характеризуется транзиторным повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы). Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) мониторинг.

- гипокалиемия, гипомагниемия. Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.

- боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

- Гипокалиемия может быть выраженной и приводить к нарушению функции миокарда с развитием аритмий и миокардиодистрофий, сопровождающихся соответствующими изменениями на ЭКГ.

- головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.

Лекарственные взаимодействия

- необходимо избегать одновременного применения других нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, циклоспорин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.

- глюкокортикостероиды, некалийсберегающие диуретики (тиазидные, петлевые) могут усилить гипокалиемию и гипوماгнессию, обусловленную применением амфотерицина В

- действие флюцитозина усиливается в связи с замедлением клиренса, обусловленным почечной недостаточностью

- возможный антагонизм с азолами

- при одновременном применении с миелотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других нарушений кроветворения.

- вызывая гипокалиемию и гипوماгнессию, может повышать токсичность сердечных гликозидов.

- амфотерицин В (стандартный и липосомальный) несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты. При использовании систем для в/в введения, установленных для введения других ЛС, необходимо промыть систему 5% раствором глюкозы.

Дозировка

- дозировка у детей и взрослых не различается

- 0.5 - 1.0 мг/кг в день в течение 10-14 суток (доза и длительность введения определяется тяжестью микоза)

- 1.0 - 1.5 мг/кг в день при диссеминированных микозах (Таблица 7.1, 7.2)

Форма выпуска

- флаконы для в/в введения - 50 мг

- суспензия для перорального применения - 100 мг/мл

- таблетки для перорального применения - 10 мг

Таблица 7.1

Методика быстрого увеличения суточной дозы амфотерицина В

Время от начала введения (ч)	Продолжительность инфузии (ч)	Доза (мг)	Объем раствора №1 (мл)	Объем раствора №2 (мл)
0	2	1	10	40
4	4	24	240	760
16	4	25	250	750
40	4	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжается с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

0	2	1	10	40
2	6	9	90	360
12	6	10	100	400
24	6	20	200	300
48	6	30	300	700
72	6	40	400	600
96	6	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжается с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

Раствор №1: амфотерицин В в концентрации 100 мг/л в 5% растворе глюкозы

Раствор №2: 5% раствор глюкозы

Таблица 7.2

Методика постепенного увеличения суточной дозы амфотерицина В*

Время от момента начала введения (ч)	Продолжительность инфузии (ч)	Доза (мг)	Объем раствора №1 (мл)	Объем раствора №2 (мл)
0	2	1	10	40
2	6	9	90	360
24	6	10	100	400
48	6	20	200	300
72	6	30	300	700
96	6	40	400	600
120	6	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжают с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

Раствор №1: амфотерицин В в концентрации 100 мг/л в 5% растворе глюкозы

Раствор №2: 5% раствор глюкозы

* - данная методика применяется редко, при определенных обстоятельствах

Другие лекарственные формы амфотерицина В.

Широкий антимикотический спектр амфотерицина В, с одной стороны, и многочисленные серьезные побочные реакции, с другой, заставили специалистов искать другие лекарственные формы препарата.

В 80-е годы проводились исследования амфотерицина В, заключенного в липидную оболочку, и было выявлено уменьшение на 30-50% частоты токсических проявлений без снижения его эффективности.

В последние годы появилось несколько коммерческих препаратов липидной формы амфотерицина В.

Они включают: липосомальный амбизом, амфоцил (коллоидная взвесь липидные пузырьки - амфотерицин В) и абельцет (амфотерицин В - липидный комплекс).

Эти препараты различаются по размеру липосомных пузырьков, структуре, фармакокинетике, а возможно, и по клинической эффективности в отношении некоторых форм инвазивных микозов; о чем судить в настоящее время не представляется возможным, поскольку лишь отдельные клиники обладают опытом использования нескольких таких препаратов.

Отличия от "стандартного" амфотерицина В:

- практически не проникает в ткань почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек);
- реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию;
- не требуется введения тест-дозы

Липосомальный амфотерицин В (Амбизом Т)

Препарат распределяется в виде интактных липосом в тканях, в которых имеются очаги грибковой инфекции. При этом липосомы связываются с внешней поверхностью клеточной стенки гриба, а затем происходит высвобождение активного компонента. Считается, что после высвобождения амфотерицин В переносится к богатой эргостеролами мембране клетки гриба.

Спектр активности

- *Aspergillus* spp.
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Candida* spp.
- *Coccidioides immitis*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Sporotrix schenkii*
- *Fusarium* spp.
- Возбудители зигомикозов (*Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Absidia* spp.)

- Возбудители феогифомикозов (*Bipolaris*, *Curvularia* spp. и др.)

Показания

Показания к назначению амбизома практически такие же, как и для амфотерицина В, но, учитывая меньшую токсичность, его рекомендуют и для профилактики инвазивных микозов у онкологических больных, а также при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга.

- эмпирическое лечение лихорадки неясного генеза в Европе, США и Австралии
- тяжелые грибковые инфекции, резистентные к обычному амфотерицину В
- больные с выраженными побочными эффектами обычного амфотерицина В
- больные, которым обычный амфотерицин В противопоказан в связи с почечной недостаточностью

Фармакокинетика

Фармакокинетика липосомального амфотерицина В в целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный.

- после введения 3 мг/кг концентрация препарата в сыворотке составляет 10-35 мг/л
- после введения 5 мг/кг концентрация препарата в сыворотке составляет 25-60 мг/л
- через 24 ч после введения 5 мг/кг концентрация препарата в сыворотке составляет 5-10 мг/л
- высокое содержание препарата в печени и селезенке
- низкое содержание препарата в почках (поэтому менее нефротоксичен)
- обладает более выраженными кумулятивными свойствами
- период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к амфотерицину В

Особые указания

- мониторинг показателей функции почек, хотя нефротоксичность препарата минимальна
- мониторинг показателей водно-электролитного баланса
- амфотерицин В липосомальный несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты. При использовании систем для в/в введения, установленных для введения других ЛС, необходимо промыть систему 5% раствором глюкозы.

Побочные эффекты

- лихорадка, озноб и анафилактические реакции (редко)
- нефротоксичность (развивается при использовании других нефротоксичных препаратов)

Однако, по сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.

Лекарственные взаимодействия

- те же, что у обычного амфотерицина В

Дозировка

Как и амфотерицин В, амбизом вводят внутривенно капельно в течение 30-60 мин.

Старшим детям препарат назначают ежедневно из расчета 1-3 мг на 1 кг массы тела в зависимости от тяжести заболевания.

Специальных рекомендаций по дозировке препарата в раннем возрасте нет и амбизом назначают в дозах, сопоставимых с дозами для взрослых, из расчета на 1 кг массы тела. Средний курс составляет 2-4 нед, но при необходимости может быть продлен.

- начальная доза - 1 мг/кг в день с последующим повышением 1-3 мг/кг в день (возможно до 20 мг/кг в день)
- длительность введения - 30-60 мин
- обычная кумулятивная доза через 3-4 недели - 1-3 г
- возможно достижение высокой кумулятивной дозы (до 30 г) без существенной токсичности.

Форма выпуска

- порошок для инъекций во флаконах по 50 мг
 - растворить в 12 мл стерильной воды для инъекций для получения концентрации препарата » 4 мг/мл (может храниться до 24 часов при температуре 2-8⁰С перед растворением в 5% глюкозе)
 - растворить в 1-19 частях 5% глюкозы для получения 0.2-2.0% концентрации суспензии
- профильтровать суспензию перед в/в введением.

Коллоидная дисперсия амфотерицина В (АмфоцилТ, АмфотекТ)

Амфоцил представляет собой коллоидную взвесь амфотерицина В, состоящую из эквимольных количеств антибиотика и сульфата холестерина.

Частицы размером 122 нм имеют дископодобную форму. При внутривенном введении препарат быстро захватывается клетками печени.

В настоящее время в мире не накоплено достаточно клинических данных для оценки эффективности этого препарата, хотя есть сообщения о положительных результатах его использования при аспергиллезе легких у взрослых.

Авторы указывают также, что при назначении амфоцила реже отмечается нефротоксическое действие, чем при использовании амбизома, а эффективность и спектр активности обоих одинакова.

Показания

- тяжелые грибковые инфекции, резистентные к обычному амфотерицину В
- больные с выраженными побочными эффектами обычного амфотерицина В
- больные, которым обычный амфотерицин В противопоказан в связи с почечной недостаточностью

Фармакокинетика

- после введения 1 мг/кг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 2 мг/л
- быстрое проникновение препарата в ткани
- наиболее высокое содержание препарата в печени и селезенке
- содержание препарата в почках низкое по сравнению с обычным амфотерицином В

Противопоказания

- гиперчувствительность к амфотерицину В или другим компонентам амфоцила Т

Особые указания

- при проведении гемодиализа препарат вводится после завершения каждой процедуры детоксикации
- мониторинг показателей функции почек, особенно при одновременном применении нефротоксичных препаратов
- мониторинг показателей водно-электролитного баланса (калий, магний)

Побочные эффекты

- лихорадка, озноб
- есть сообщения о возможности развития анафилактических реакций, в том числе гипотензии, тахикардии, бронхоспазма, одышки, гипоксии и гипервентиляции
- острые реакции успешно купируются уменьшением скорости введения препарата своевременным применением антигистаминных средств и глюкокортикостероидов
- при развитии выраженных анафилактических реакций необходимо прекратить применение амфоцила Т
- гипоксия у большинства пациентов
- нефротоксичность (при использовании других нефротоксичных препаратов)

Лекарственные взаимодействия

- те же, что у обычного амфотерицина В

Дозировка

- начальная доза - 1 мг/кг в день с последующим повышением до 3-4 мг/кг в день (возможно до 6 мг/кг в день)
- скорость введения - 1 мг/кг в час
- скорость введения может быть уменьшена при развитии острых трансфузионных реакций или большом объеме инфузии
- средняя продолжительность применения - 16 дней
- возможно достижение высокой кумулятивной дозы (до 30 г) без существенной токсичности

суточная доза (мг/кг) одинакова для детей и взрослых

Форма выпуска

- порошок для инъекций во флаконах по 50, 100 мг
- растворить в 10 или 20 мл стерильной воды для инъекций для получения концентрации препарата 5 мг/мл (может храниться до 24 часов при температуре 2-8⁰С перед растворением в 5% глюкозе)

растворить в 5% глюкозе для получения 0.625% концентрации суспензии (может храниться до 24 часов при температуре 2-8⁰С до применения).

Липидный комплекс амфотерицина В (Абелцет Т)

Абельцет - липидный комплекс амфотерицина В - представляет собой сочетание амфотерицина В с двумя липидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом) с соотношением лекарственного вещества и липидов 1:1.

Объем клинических испытаний этого препарата на настоящий момент невелик, но его используют у взрослых при тяжелых кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе и других тяжелых грибковых заболеваниях. Окончательные выводы об эффективности препарата делать еще рано.

Показания

- первичная терапия доказанного системного кандидоза
- тяжелые микотические инфекции, резистентные к обычному амфотерицину В
- больные с выраженными побочными эффектами обычного амфотерицина В
- больные, которым обычный амфотерицин В противопоказан в связи с почечной недостаточностью

Фармакокинетика

- концентрация в сыворотке крови ниже, чем обычного амфотерицина В в связи с быстрым проникновением препарата в ткани
- после введения 5 мг/кг максимальная концентрация препарата в сыворотке крови составляет 1-2 мг/л
- распределение препарата в тканях человека детально не изучено

Противопоказания

- гиперчувствительность к амфотерицину В или другим компонентам абелцетаГ

Особые указания

- известны случаи развития анафилактических реакций
- при возникновении выраженной дыхательной недостаточности введение препарата должно быть немедленно прекращено

Побочные эффекты

- транзиторная лихорадка, озноб через 1-2 часа после начала введения
- гиперкреатининемия, азотемия и гипокалиемия
- в редких случаях возникновение гипертензии, бронхоспазма, аритмии и шока

Лекарственные взаимодействия

- до сих пор не выявлено, но возможно усиление побочных эффектов нефротоксичных препаратов
- усиленная миелотоксичность и нефротоксичность при назначении одновременно с зидовудином.

Дозировка

- обычная доза - 5 мг/кг в день
- скорость введения - 2 часа
- продолжительность применения не менее 14 дней
- возможно достижение кумулятивной дозы до 73 г без существенной токсичности

Форма выпуска

- порошок для инъекций во флаконах по 100 мг
- растворить в 5% глюкозе для получения концентрации суспензии 1 мг/мл

Приготовленная суспензия может храниться до 24 часов при температуре 2-8⁰С перед применением.

Таблица 7.3

Характеристика липид-ассоциированных форм амфотерицина В

Препарат	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг), сутки
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

Фармакокинетика Амбизома Т , Амфоцила Т (АмфотекаТ) и Абелсета Т по сравнению с обычным амфотерицином В

Препарат	Максимальная концентрация	Объем распределения	Клиренс	Площадь под кривой
АмбизомТ	повышена	снижен	снижен	повышена
АмфоцилТ (АмфотекТ)	снижена	повышен	сходный	снижена
АбелсетТ	снижена	сходный	повышен	снижена

Амфоглюкамин

Амфоглюкамин также является полиеновым антибиотиком.

Он представляет собой водорастворимый препарат амфотерицина В, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и предназначен для применения внутрь.

По спектру действия он соответствует амфотерицину В.

Показания к применению

- кандидозах желудочно-кишечного тракта
- кандидоносительстве
- висцеральном кандидозе
- кокцидиоидозе
- криптококкозе
- гистоплазмозе
- хромомикозе
- бластомикозе
- плесневых микозах.

Противопоказания

При индивидуальной непереносимости и заболеваниях почек с выраженным нарушением их функции.

Меры предосторожности при лечении амфоглюкамином те же, что и при назначении амфотерицина В.

Побочные реакции

Побочные реакции при использовании амфоглюкамина аналогичны таковым при применении амфотерицина В, но выражены в меньшей степени (чаще отмечается нефротоксичность).

Дозировка

Препарат назначают 2 раза в сутки после еды.

Разовые дозы для детей составляют:

до 2 лет - 25 000 ЕД (1/4 таблетки),

от 2 до 6 лет - 100 000 ЕД (1 таблетка),

от 6 до 9 лет - 150 000 ЕД,

от 9 до 14 лет - 200 000 ЕД,

старше 14 лет - от 200 000 до 500 000 ЕД.

Продолжительность курса от 10 - 14 дней до 3 - 4 нед в зависимости от тяжести заболевания.

При необходимости и отсутствии побочных реакций после 5-7-дневного перерыва возможно назначение повторных курсов той же продолжительности.

Формы выпуска

Таблетки по 100 000 ЕД.

Натамицин.

Синоним: Пимафуцин

Спектр активности.

Этот препарат оказывает фунгицидное действие на большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *Candida albicans*, дерматофиты к нему менее чувствительны. Активен также в отношении некоторых простейших— трихомонад.

Показания

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.
- Кандидозный вульвовагинит.
- Кандидозный баланопостит.
- Трихомонадный вульвовагинит.

Фармакокинетика

Как и все другие препараты этой группы, натамицин практически не абсорбируется и, следовательно, оказывает лишь местное антимикотическое действие.

Противопоказанием к назначению натамицина служит лишь повышенная чувствительность к компонентам препарата

Особые указания

Таблетки для приема внутрь покрыты оболочкой, которая защищает препарат от воздействия желудочного сока и позволяет растворяться только в кишечнике.

Препарат применяют у детей старшего возраста, которые могут глотать таблетки целиком.

Не исключена возможность его назначения в виде части таблетки детям раннего возраста, поскольку у них снижена кислотность желудочного сока, благодаря чему инактивация натамицина в желудке будет незначительной.

При лечении кандидоза полости рта у детей до 5 лет предпочтительно назначать суспензию натамицина.

В зависимости от возраста назначают по 1 таблетке 2 - 4 раза в день. Курс лечения составляет в среднем 1 нед.

Надо помнить, что при заболеваниях, сопровождающихся повышением кислотности желудочного сока, активность препарата может снижаться.

Побочные реакции при применении натамицина редки и немногочисленны, в основном это тошнота и диарея в первые дни лечения.

При системном применении

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона .

При местном применении

Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Эти симптомы исчезают самостоятельно на фоне терапии.

Дозировка

Взрослые

Внутрь - по 0,1 г каждые 6 ч. При оральном кандидозе - обрабатывать пораженные участки 1-2 мл суспензии 4-6 раз в день. При вульвовагините - по 1 вагинальной свече на ночь.

Дети

Внутрь - по 0,1 г каждые 12 ч. При оральном кандидозе - 0,5 мл суспензии для обработки слизистой.

Формы выпуска

Таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем, 2%; суспензия, 2,5%; глазная мазь, 1%; глазная суспензия, 5%.

Входит в состав комбинированного препарата "Пимафукорт". Мазь и крем содержат: натамицин 10 мг, неомицин 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират 10 мг; лосьон - натамицин 10 мг, неомицин 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират 5 мг. Применяются при дерматозах бактериально-грибковой этиологии.

Информация для пациентов

При использовании натамицина строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Соблюдать правила хранения препаратов. Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Нистатин

Нистатин давно и широко используется в клинической практике.

Спектр активности

In vitro оказывает фунгистатическое, а в высоких концентрациях - и фунгицидное действие. Активен в отношении многих патогенных и сапрофитных грибов, но максимально эффективен при кандидозах. При местном применении действует преимущественно на *Candida* spp.

Показания

Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника. Кандидозный вульвовагинит. Профилактическое применение неэффективно! При приеме внутрь нистатин оказывает местное действие, ограниченное ротовой полостью и желу-

дочно-кишечным трактом, поэтому его применяют для лечения и профилактики кандидоза только этой локализации, причем преимущественно в поликлинических условиях, поскольку исследования последних лет выявили низкую чувствительность госпитальных штаммов грибов рода *Candida* к этому препарату и его эффективность, не превышает 70-75%.

Отмечено, что назначение препарата при других формах кандидоза, включая и генерализованную, сопровождается некоторым улучшением состояния больного. Это обусловлено уменьшением степени поступления грибов в кровь, лимфу и другие органы из желудочно-кишечного тракта, а также уменьшением их заброса в респираторные пути. При этом происходит как бы "локализация" воспалительного процесса, но не истинная, так как возбудители, уже проникшие в другие среды организма, практически не подвергаются действию препарата и инфекционный процесс продолжается.

Фармакокинетика

Препарат нерастворим в воде и плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность составляет всего 3-5%. Фунгистатических концентраций в сыворотке крови препарат достигает лишь при оральном применении в очень больших дозах. Выводится из организма почти полностью с фекалиями в неизменном виде.

Противопоказания

Аллергические реакции на препарат.

Побочные эффекты

Нистатин малотоксичен, но иногда при повышенной чувствительности к антибиотику возможны тошнота, рвота, учащение стула и даже озноб, повышение температуры тела. аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона. При местном применении - раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Дозировка

Разовая доза для детей в возрасте до 1 года составляет 100 000 - 125 000 ЕД (75 000-100 000 ЕД/кг), от 1 года до 3 лет - 250 000 ЕД, старше 3 лет - 1 000 000 - 1 500 000 ЕД.

Взрослые. Внутрь - 0,5-1 млн ЕД каждые 6 ч независимо от еды. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 6-8 ч после еды. При кандидозном вульвовагините - по 1-2 вагинальных таблетки на ночь. Средняя продолжительность лечения составляет 10 - 14 дней.

Формы выпуска

Таблетки, покрытых оболочкой и содержащих 250 000 и 500 000 ЕД препарата. Назначается внутрь 3-4 раза в день.

Информация для пациентов

При использовании нистатина строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени.

В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Соблюдать правила хранения препаратов. Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Липосомальная форма нистатина

Синоним: Ниотран, Nyotran - производство Agonex.

Данная форма показала в эксперименте высокую активность при инвазивном кандидозе и аспергиллезе. Эффективная доза составляла от 2 до 8 мг/кг. Главное достоинство ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны *in vitro* к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам Амф-В. Выпускают во флаконах по 50 мг (в 50 мл) и 100 мг (в 100 мл), скорость вливания - 2 мл/мин. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *in vitro* составляет 1 мкг/мл. Терапевтические концентрации в крови были получены уже после однократного вливания липосомального нистатина в дозе 2мг/кг.

Леворин

Спектр активности

При местном применении активен в отношении дрожжеподобных грибов (в частности, рода *Candida*) и некоторых простейших (*Trichomonas vaginalis*).

Показания

Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.

Кандидозный вульвовагинит.

(Профилактическое применение неэффективно!)

Фармакокинетика

Препарат практически нерастворим в воде и так же, как нистатин, обладает низкой биодоступностью при энтеральном применении.

Противопоказания

При заболеваниях печени, острых желудочно-кишечных заболеваниях негрибковой этиологии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Особые указания

При использовании леворина следует регулярно контролировать функцию печени, биохимических показателей крови (активность АсАТ, АлАТ, уровень билирубина).

Побочные эффекты

При энтеральном применении. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко). При их появлении следует назначить противогистаминные препараты, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, а при выраженных побочных явлениях временно отменить препарат. При местном применении раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Дозировка

Препарат назначают внутрь в виде таблеток и капсул 3 - 4 раза в сутки. Суточная доза для детей до 2 лет составляет 25 000 - 30 000 ЕД/кг, от 2 до 6 лет - 20 000 - 25 000 ЕД/кг, каждые 8-12 ч. Детям старше 6 лет леворин назначают в разовой дозе 200 000 - 250 000 ЕД, каждые 8-12 ч.. Защечно - 3-10 лет: 1/4 таблетки каждые 8 ч, 10-15 лет: 1/2 таблетки каждые 8 ч. Средняя продолжительность терапии составляет 10 - 12 дней, но при необходимости курс можно продолжить после 5 - 7-дневного перерыва. Взрослые. Внутрь - по 500 тыс ЕД каждые 8 ч. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 8-12 ч после еды.

Формы выпуска

Таблетки 500 000 ЕД, левориновая мазь, леворина натриевая соль – флаконы по 200 000 ЕД.

Информация для пациентов

При использовании леворина строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии. Соблюдать правила хранения препаратов. Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

В настоящее время в клинической практике этот антибиотик не находит широкого применения.

Азолы

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (кетоназол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов — кетоназол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно.

Механизм действия

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, ка-

тализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.

Азолы подразделяются на 2 группы:

- Имидазолы (кетконазол, миконазол, клотримазол)
- Триазолы
 - 1 поколение (флюконазол, итраконазол)
 - 2 поколение (Вориконазол, равуконазол, позаконазол)

Кетконазол

Синоним: низорал

Кетконазол, открытый в 1978 году, обладает хорошей абсорбцией при приеме через рот, широким спектром действия и относительно низкой токсичностью. Но может быть гепатотоксичным и вызывать определенные дисгормональные расстройства, такие как снижение уровня тестостерона и синтеза АКГГ. В настоящее время из клинической практики его вытесняют азолы второго поколения.

Спектр активности

Чувствительны основные возбудители кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), *Fusarium spp.*, *C.neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S.schenckii*, *P.boydii*, *H.capsulatum*, *B.dermatitidis*, *C.immitis*, *P.brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C.glabrata* и *C.krusei*.

Показания

- Кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- Отрубевидный лишай (системно и местно).
- Дерматомикоз (местно).
- Себорейная экзема (местно).
- Паракокцидиоидоз.

Фармакокинетика

Кетконазол хорошо всасывается в ЖКТ. При этом для всасывания необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Препарат принимают во время еды, что обуславливает его максимальную абсорбцию. Пиковые концентрации в крови кетконазола достигаются через 2–4 ч. Связывается с белками почти на 99%. Относительно равномерно распределяется в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и создает очень низкие концентрации в СМЖ. Его не применяют для лечения поражений ЦНС. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно ЖКТ. Период полувыведения кетконазола — 6–10 ч. При местном применении создает высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих

пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы кожи.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на препараты группы азолов.
- Беременность (системно).
- Кормление грудью (системно).
- Тяжелые нарушения функции печени.

Побочные эффекты

При системном применении

- ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
- ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола).
- Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Печень: тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.
- Эндокринная система: нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность, так как понижают кислотность в желудке и нарушают превращение азолов в растворимые формы.

Диданозин (содержащий буферную среду, необходимую для повышения рН желудка и улучшения всасывания препарата) также уменьшает биодоступность кетоконазола.

Кетоконазол являются ингибиторами цитохрома Р-450, поэтому могут нарушать метаболизм следующих ЛС в печени:

- пероральных антидиабетических (хлорпропамид, глипизид и др.), результатом может быть гипогликемия. Требуется строгий контроль глюкозы в крови с возможной коррекцией дозировки антидиабетических препаратов;
- непрямым антикоагулянтам группы кумарина (варфарин и др.), что может сопровождаться гипокоагуляцией и кровотечениями. Необходим лабораторный контроль показателей гемостаза;
- циклоспорина, дигоксина (кетоконазол и итраконазол), теофиллина (флуконазол), что может приводить к повышению их концентрации в крови и токсическим эффектам. Необходим клинический кон-

троль, мониторинг концентраций препаратов с возможной коррекцией их дозировки. Существуют рекомендации об уменьшении дозы циклоспорина в 2 раза с момента сопутствующего назначения итраконазола;

- Рифампицин и изониазид усиливают метаболизм препарата в печени и понижают их концентрации в плазме, что может являться причиной неудач при лечении. Поэтому не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином или изониазидом.
- Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и повышать его концентрацию в крови.
- Кетоконазол нарушает метаболизм алкоголя и может вызывать дисульфирапоподобные реакции.

Информация для пациентов

Препараты при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды. Кетоконазол необходимо принимать во время или сразу после еды. При пониженной кислотности в желудке эти препараты рекомендуется принимать с напитками, имеющими кислую реакцию (например, с колой, а в ряде случаев его растворяют в соляной кислоте, желудочном соке или вместе с ацидин-пепсином пьют через трубочку, чтобы не повредить кислотой зубы.). Необходимо соблюдать интервалы не менее 2 ч между приемами указанных азолов и препаратов, понижающих кислотность (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Во время лечения нельзя принимать цизаприд, пимозид, хинидин.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Не использовать препарат системно при беременности и кормлении грудью.

Флуконазол

Синоним: Дифлюкан

Спектр активности

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоиды, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

Показания

- Кандидоз слизистых оболочек, кожи, пищевода, кандидозная паронихия, онихомикоз, вульвовагинит.
- Ирудно поддающийся лечению орофарингеальный кандидоз у ВИЧ инфицированных больных
- Инвазивный кандидоз у больных с нейтропенией и без нейтропении
- Острый криптококковый менингит у больных СПИД
- Поддерживающая терапия для профилактики рецидива криптококкоза у больных СПИД
- Профилактика кандидоза; неэффективен для профилактики аспергиллеза
- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Отрубевидный лишай.
- Споротрихоз.
- Псевдоаллергический.
- Трихоспоров
- Некоторые эндемичные микозы.

Фармакокинетика

Флуконазол хорошо всасывается в ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Концентрация препарата в сыворотке крови идентична при пероральном и парентеральном применении. Концентрация препарата в сыворотке крови возрастает пропорционально. Пиковые концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. после однократного перорального приема 50 мг. После повторного приема концентрация препарата в сыворотке крови повышается до 2–3 мг/мл (устойчивый уровень препарата в сыворотке достигается через 14 дней применения). Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%). Относительно равномерно распределяется в организме, как при пероральном, так и при парентеральном применении, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах, проникает в спинномозговую жидкость и мочу, через ГЭБ и гематофтальмический барьер. Уровни флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляют 52–85% концентрации в плазме крови. Частично метаболизируется, выводится почками преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения флуконазола — 20–30 ч, при почечной недостаточности может возрасти до 3–4 сут. Устраняется гемодиализом, концентрация флуконазола в плазме при гемодиализе уменьшается в 2 раза.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к азолам
- Беременность
- Кормление грудью

Побочные эффекты

- препарат обычно хорошо переносится
- наиболее частым побочным эффектом является тошнота, которая редко требует прекращения применения препарата

- возможны рвота, чувство вздутия живота, абдоминальный дискомфорт
- повышение концентрации печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, ЛГД) в сыворотке крови возникает редко, оно обычно непродолжительно
- препарат должен быть отменен при появлении признаков гепатотоксичности
- отмечены случаи фатального эксфолиативного дерматита (синдром Стивена-Джонсона) у больных раком и СПИД, причинно-следственная связь с применением препарата достоверно не установлена
- препарат должен быть отменен при появлении признаков буллезной или полиморфной эритемы.

Особые указания

- мониторинг показателей функции печени при длительном приеме
- женщины детородного возраста должны пользоваться контрацептивами в ходе лечения и в течение нескольких недель после завершения.

Лекарственные взаимодействия

- ингибирует печеночный метаболизм циклоспорина, фенитоина, препаратов сульфонилмочевины, теофиллина и варфарина;
- повышает концентрацию в плазме зидовудина, рифабутина;
- нельзя назначать одновременно с цизапридом (опасность тяжелой аритмии);
- рифампицин ускоряет клиренс флюконазола;
- удлиняет период полувыведения хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида;
- при одновременном назначении флюконазола и антикоагулянтов, необходим контроль за протромбиновым временем.

Дозировка

Взрослые

- орофарингеальный кандидоз - 50-100 мг в день в течение 1-2 недель
- кандидозный эзофагит - 100-200 мг в день в течение 2-4 недель
- кандидоз кожи и слизистых оболочек - 100-200 мг в день в течение 2-4 недель
- кандидоз нижних отделов мочевыводящих путей – 50-100 мг в день в течение 14-30 дней
- криптококкоз – по 200-400 мг в день в течение 6-8 недель
- системный кандидоз – по 200-400 мг в день в течение 6-8 недель
- применение у больных с почечной недостаточностью

Флюконазол выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде – при однократном приеме дозировка не меняется; при необходимости многократного приема в первые сутки назначается обычная рекомендованная для данного варианта патологии доза препарата, а последующая ежедневная доза определяется на основании указанных критериев:

- клиренс креатинина > 50 мл/мин, назначают 100% рекомендуемой дозы;

- клиренс креатинина – 11-50 мл/мин, назначают 50% рекомендуемой дозы;
- при проведении гемодиализа препарат применяется после каждой процедуры гемодиализа.

Дети:

- поверхностный кандидоз - 3 мг/кг в день
- системный кандидоз, криптококкоз – 6-12 мг/кг в день
- профилактика – 3-12 мг/кг в день
- профилактика рецидива криптококкоза у больных СПИД – по 100-200 мг в день
- профилактика кандидоза – 50-400 мг в день; назначают 400 мг в день для больных с высоким риском системного кандидоза, начиная за несколько дней до ожидаемой нейтропении и заканчивая, через неделю после повышения количества нейтрофилов в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$

Форма выпуска

- капсулы по 50, 150, 200 мг
- суспензия для перорального применения по 50, 150, 200 мг в упаковке по 5мл и 35 мл
- флаконы для в/в введения - 2 мг/мл в 0.9% растворе хлорида натрия

Итраконазол

Синоним: Споронокс, орунгал

Спектр активности

Препарат активен в отношении: *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporotrix schenckii*, дерматофиты, возбудители подкожных микозов.

Показания

- Различные поверхностные микозы (дерматофитозы, разноцветный лишай, кандидоз кожи, слизистых оболочек, пищевода и пр.)
- Различные подкожные микозы (хромобластомикоз, споротрихоз, некоторые варианты феогифомикоза)
- Бластомикоз
- Гистоплазмоз
- Пасто применяется как альтернатива амфотерицину В в лечении инвазивного аспергиллеза
- Профилактика кандидоза, аспергиллеза (при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В).
- Профилактика рецидива гистоплазмоза и криптококкоза у больных СПИД
- Паракокцидиоидомикоз

Фармакокинетика

При приеме внутрь капсул абсорбция переменная и неполная (55%), улучшается при приеме с пищей. Пиковая концентрация препарата в сыворотке крови через 2-4 часа после однократного приема капсулы (100 мг) составляет 0.1-0.2 мг/л. Более высокая концентрация препарата в сыворотке крови может быть достигнута при повторном приеме. У больных с низкой кислотностью концентрация препарата в сыворотке крови после приема препарата в капсулах значительно ниже; кислотность желудка не влияет на концентрацию после приема препарата в виде раствора. Абсорбция раствора для перорального приема повышается при приеме натощак. Применение раствора для перорального приема в дозе 5 мг/кг в течение 1-2 недель приводит к устойчивой концентрации препарата в сыворотке крови, равной 1.0-1.5 мг/л. 99% препарата связывается с белками. Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. Концентрация в спинномозговой жидкости минимальна, концентрация в легких, печени и костях в 2-3 выше, чем в сыворотке крови. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно ЖКТ и частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Период полувыведения итраконазола — 20–45 ч. Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к азольным препаратам
- Выраженная печеночная недостаточность
- Беременность, за исключением лечения угрожающих жизни инфекций
- Кормление грудью
- Возраст до 16 лет.

Особые указания

- У больных с почечной недостаточностью доза должна быть снижена в соответствии с клиренсом креатинина
- Мониторинг показателей функции печени при длительном приеме препарата
- Препарат не следует использовать при заболеваниях печени
- Препарат не следует использовать в случаях предшествовавшей лекарственной гепатотоксичности
- Женщины детородного возраста должны пользоваться контрацептивами в ходе лечения и в течение нескольких недель после завершения терапии

Побочные эффекты

- Препарат в общем хорошо переносится, но может вызывать тошноту, рвоту, абдоминальный дискомфорт, запоры, головную боль (редко), головокружение, кожный зуд, аллергическую сыпь
- При длительном использовании высоких доз (400 мг в день) препарата возможно развитие гипокалиемии, отеков.
- При использовании высоких доз препарата возможно развитие гипертензии, застойной сердечной недостаточности
- Гепатотоксические реакции (редко)
- Эндокринная система: нарушение выработки кортикостероидов.

Лекарственные взаимодействия

- снижение абсорбции при одновременном назначении антацидов, H₂-антагонистов, омепразола и лансопризола (капсулы)
- назначение с рифампицином, фенитоином снижает концентрацию итраконазола в сыворотке крови
- использование раствора итраконазола для перорального приема усиливает токсичность винкристина; в этом случае следует отменить какой-то из этих препаратов:
 - рифабутин
 - цизаприд
 - антиконвульсанты
 - циклоспорин
 - такролимус

Дозировка

- орофарингеальный кандидоз у иммунокомпрометированных больных – 10 мг в день в течение 2-х недель
- орофарингеальный кандидоз у больных с нейтропенией или СПИД – 200-400 мг в день
- раствор для перорального приема при орофарингеальном кандидозе – 200-400 мг в день в течение 1-2 недель
- инвазивные микозы – 200-400 мг в день
- угрожающие жизни микозы – 300 мг два раза в день в течение 3-4 дней, затем по 400 мг в день
- профилактика рецидива гистоплазмоза и криптококкоза у больных СПИД – 200 мг в день
- профилактика микозов у больных с нейтропенией – 400 мг в день, начиная за 5-7 дней до предполагаемого периода нейтропении или одновременно с началом химиотерапии; больным с острым лейкозом препарат назначают сразу после установления диагноза

Форма выпуска

- капсулы - 100 мг

- раствор для перорального приема - 10 мг/мл
- раствор для в/в введения - клинические испытания

Информация для пациентов

Итраконазол необходимо принимать во время или сразу после еды.

Во время лечения нельзя принимать ловастатин и симвастатин. Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Не использовать при беременности и кормлении грудью. Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное врачом время или появляются новые симптомы.

Перспективные разработки азолов.

Ведется достаточно много разработок антифунгальных азолов, из которых только вориконазол в настоящее время внедряется в клиническую практику.

Вориконазол (Voriconazole).

Вориконазол, созданный в 1995 г., является производным флуконазола. Он в десятки раз более активен, чем флуконазол, при воздействии против *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. и *Candida* spp., включая *C. krusei* и *C. glabrata*, резистентных к флуконазолу. Более того, вориконазол показал не только фунгистатическую, но и фунгицидную активность против *Aspergillus* spp. в концентрациях примерно в два раза выше, чем МИК. Активность *in vitro* установлена для эндемичных патогенов (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Histoplasma capsulatum*), а также потенциальных патогенов, включая *Fusarium* spp., *Acremonium kilensii*, *Scedosporium infatum*, *Trichosporon* spp. и *Pseudallescheria boydii*, резистентных к флуконазолу, итраконазолу и Амф-В. Вориконазол выпускают в лекарственных формах для орального и внутривенного применения, хорошо проникает в ткани организма, включая мозг и цереброспинальную жидкость, низкий уровень побочных эффектов. Биологическая доступность вориконазола - более 80%, однако, следует учитывать, что прием препарата в течение часа после приема пищи уменьшает ее. При поступлении в организм 60% активного вещества связывается с протеинами сыворотки крови. Метаболизм происходит через систему цитохрома P450: изоферменты CYP2C9, CYP3A4 и CYP 2C19. Вориконазол может ингибировать активность CYP 2C9, CYP2C19 и в меньшей степени - CYP 3A4.

Позаконазол.

Позаконазол (Posaconazole, SCH -56592) является триазолом второго поколения и структурным аналогом итраконазола. Препарат обладает низкой растворимостью в воде (менее 2 мг/мл), выпускают его только для орального применения (в таблетках по 100 мг и оральная суспензия). Уровень ингибиции C14a - деметилазы у *A. flavus* и *A. fumigatus* для позаконазола в 10 раз выше, чем у итраконазола. Период полувыведения составил от 15 до 25 часов и зависел от дозировки. Препарат плохо проникает в спинномозговую жидкость, однако некоторый положительный эффект при поражениях ЦНС отмечен. На экспериментальных моделях показана высокая эффективность против *Coccidioides immitis*. Исследованиями на животных показано, что достижение концентрации позаконазола в плазме 1-2 мкг/мл было эффективным в эрадикации большинства летальных системных грибковых инфекций. Из побочных эффектов можно отметить головокружение, головную боль, сонливость.

Равуконазол.

Равуконазол (Ravuconazole, BMS-207147), являющийся производным флуконазола, показал высокую активность *in vitro* и высокую эффективность на экспериментальных моделях инвазивного аспергиллеза, которые были сравнимы с Амф-В, а также более высокую активность, чем итраконазол и флуконазол, против *Candida spp.* (включая *C. krusei*), *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Fusarium* и *Blastomyces* по сравнению с итраконазолом и флуконазолом, сохраняя фунгицидность в концентрации, близкой к МПК. Он также превосходил флуконазол на моделях *in vivo* при криптококкозе и кандидозе желудочно-кишечного тракта. Период полувыведения был очень длинным и составлял от 5 до 8 дней, при этом отмечали хорошую биодоступность и переносимость. Именно длительный период полувыведения требует изучения в плане подобных эффектов и лекарственных взаимодействий, так как, по другим данным, при экспериментальном инвазивном аспергиллезе у кроликов период полувыведения был 13 часов, и не было отмечено аккумуляции препарата через 6 дней после прекращения лечения.

Таблица 7.5

Спектр активности антифунгинальных азолов

Возбудитель	Кетокона- зол	Итракона- зол	Флукона- зол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	+
<i>C. glabrata</i>	+	++	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	0	0
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. Феогифомикозов	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++
<i>Penicillium marneffeii</i>	+	++++	+

Таблица 7.6

Сравнительная фармакокинетика азолов

Параметры	Кетоко- назол	Итрако- назол	Флуко- назол	Ворико- назол
Макс. конц. после приема 200 мг (мкг/мл)	3-5	1,0	10	1-2,5
Клиренс	печень	печень	почки	печень
Линейность	да	нет	да	нет*
Период полувыведения	1-4	21-37	27-37	6-24
Введение	Per os	Per os	Per os/вв	Per os/вв
Влияния на абсорбцию при приеме per os:				Прини- мают натошак
-кислотность	+++	++	0	
-жирная пища	+	+++	0	
Пенетрация (% сыворотки)				
Моча	2-4	<1	80	5
Ликвор	<10	<1	50-90	50

Таблица 7.7

Лекарственные взаимодействия антифунгальных азолов

Препарат	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Увеличивают клиренс азолов			
Рифампицин	++++	++++	++
Рифабутин		+++	+
Фенитоин	+++	+++	0
Изониазид	+++	0	0
Повышается уровень ЛС при совместном приеме с азолами.			
Фенитоин	++	++	+
Карбамазепин	++	++	+
Варфарин	++	++	+
Циклоспорин	+++	+++	+
Дигоксин	+	+	+
Снижают уровень азолов			
Кларитромицин			+

Примечание:

++++ - очень выраженное влияние на концентрацию препарата (сочетание неэффективно)

+++ - выраженное влияние (высокая вероятность побочных эффектов)

++ - существенное влияние (имеется вероятность побочных эффектов)

+ - слабое влияние (следует учитывать)

0 – взаимодействие отсутствует

Таблица 7.8

Дозирование антимикотических средств у взрослых

Название препарата	Способ применения	Разовая доза, г		Интервал между дозами, ч
		легкая и умеренная инфекция	тяжелая инфекция	
Вориконазол	внутри	–	200–400	12
	в/в		200–400	12
Каспофунгин	в/в	–	0,05*	24
Итраконазол	внутри	0,1	0,2–0,4	24
Нистатин	внутри	0,5–1 млн ЕД	–	6–8
Леворин	внутри	0,5 млн ЕД	–	8–12
Амфотерицин В	в/в	0,1–0,6 мг/кг	1 мг/кг	24
Амфотерицин В липосомальный	в/в	–	1–3 мг/кг	24
Флуцитозин	внутри	–	50–150 мг/кг	6
Кетоконазол	внутри	0,2–0,4	1–1,2	24
Миконазол	внутри	0,6–1,2	–	8
Флуконазол	в/в, внутри	0,05–0,2	0,4	24

Примечание.* Дозы каспофунгина: нагрузочная доза 70 мг в первые сутки, все последующие дни по 50 мг/сут.

Глава 8.

Клиническая фармакология противовирусных средств

Медицинское и социально-экономическое значение проблемы вирусных инфекций дыхательных путей трудно переоценить. Почти 90% населения, как минимум, один раз в году переносит одну из респираторных инфекций вирусной этиологии, что в целом предопределяет высокую заболеваемость и даже смертность. Несмотря на то, что довольно часто такие инфекции разрешаются без врачебного вмешательства, необходимость использования специальных медицинских мероприятий, включающих применение этиотропных лекарственных препаратов, во многих случаях является вполне очевидной. Современная патология бронхо-легочной системы характеризуется повышением числа респираторных вирусных инфекций во всех возрастных группах, что во многом связано со снижением иммунологической реактивности населения. Грипп и другие острые респираторные заболевания вирусной этиологии являются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями.

Эпидемиология

Удельный вес вирусов, вызывающих ОРВЗ, распределяется следующим образом: вирусы гриппа А и В – 35–50%, парагриппозные вирусы (4 типа) – 10–12%, респираторно-синцитиальная инфекция – 8–10%, микоплазменные инфекции – 15–20%, аденовирусы (более 30 типов) – 10–12%, коронавирусы – 3–5%, риновирусы – 5–10%, энтеровирусы – 5–10% и реовирусы – 1–3%.

Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В, вызывающие практически ежегодные эпидемии, а при появлении новых штаммов – пандемии, во время которых переболевает от трети до половины всего человечества.

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования:

- Противогриппозные;
- Противогерпетические;
- Противоцитомегаловирусные;
- Препараты расширенного спектра;
- Антиретровирусные.

В данной главе описаны только противогриппозные и противогерпетические средства, применяемые при патологиях бронхо-легочной системы.

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ.

Классификация по механизму действия:

1. Блокирующие M_2 - каналы вируса гриппа A_2 в связи с чем, нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид.
 - Ремантадин;
 - Мидантан;
2. Ингибиторы вирусной нейроаминидазы:
 - Занамивир
 - Озельтамивир
3. Вирулицидное действие на внеклеточные вирионы:
 - Оксолиновая мазь

Существует две основные группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M_2 – каналов – мидантан и ремантадин, и ингибиторы вирусной нейроаминидазы – занамивир, озельтамивир. В России используется также арбидол, созданный на основе отечественных разработок. Следует отметить, что применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких как, дибазол, оксолиновая мазь, теброфен, флореналь, интерферон в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучалась в рандомизированных клинических испытаниях.

Блокаторы M_2 – каналов.

Ремантадин

Синонимы: римантадин

Производное амантадина гидрохлорида

Спектр действия:

Ремантадин обладает противовирусной активностью только в отношении различных вирусов гриппа А (A_0 , A_1 , A_2) и оказывает антитоксическое действие при гриппе В. В процессе применения возможно развитие резистентности. Активен также в отношении вирусов клещевого энцефалита (центрально-европейского и российского весенне-летнего), которые принадлежат к группе Арбовирусов семейства Flaviviridae.

Механизм действия:

Будучи липотропным препаратом, блокирует особые ионные M_2 – каналы вируса гриппа A_2 , в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Одним из основных механизмов антитоксического действия ремантадина является его способность защищать организм от развития капилляротоксикоза и связанных с ним нарушений проходимости сосудов.

Фармакокинетика.

Ремантадин хорошо, но относительно медленно всасывается при приеме внутрь. Пища не влияет на биодоступность. При этом высокие уровни создаются в тканях и секретах, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации ремантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходит через ГЭБ, плаценту.

Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови - 40%. В достаточно высоких концентрациях, достигающих 50% уровня в плазме, он накапливается в слизи носовых ходов, на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения составляет 24-36 часов, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут.

Показания

- Назначают взрослым и детям младшего дошкольного и школьного возраста с целью лечения и профилактики гриппа в период эпидемий, вызванных вирусом А. Эффективность препарата 70-90%.
- Профилактика клещевого энцефалита вирусной этиологии.

Ремантадин является базовым средством профилактики гриппа. Однако он имеет ряд ограничений, связанных как с направленностью действия, так и с безопасностью. К числу первых относятся нестойкость вырабатываемой защиты (необходимость достаточно длительного применения), отсутствие эффекта в разгар заболевания и профилактического действия на иные, кроме гриппа А, респираторные инфекции.

Профилактическое применение ремантадина показано членам семьи заболевшего гриппом (если эпидемия вызвана вирусом типа А) и всем тем, кто с ним тесно контактирует. Кроме того, профилактика должна проводиться во время пика эпидемий у лиц, относящихся к группам высокого риска по тяжелой форме гриппа:

- пожилым старше 65 лет;
- взрослым и детям с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой или почечной патологией,
- сахарным диабетом,
- иммуносупрессией,
- гемоглобинопатиями;
- детям от 6 месяцев до 18 лет, длительно получающим аспирин (высокий риск развития синдрома Рея)
- медицинскому персоналу.

Следует подчеркнуть, что профилактический прием ремантадина необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.

Профилактически ремантадин необходимо принимать не менее 2 недель, причем прием должен продолжаться в течение 1 недели после окончания эпидемии.

С лечебной целью препарат назначается не позднее 2 суток от появления первых симптомов заболевания. Длительность курса при этом не должна превышать 5 дней во избежание появления резистентных форм вируса.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин дозы снижаются в 2 раза. Ремантадин не рекомендуется назначать беременным, кормящим грудью и детям до 1 года.

Побочные явления

Препарат метаболизируется в печени, возможно развитие гепатотоксического действия. У отдельных лиц возможны неприятные ощущения в желудке, тошнота, нарушения аппетита. Кожные высыпания. Тремор, бессонница, головная боль, нарушения зрения, судороги, парестезия.

Невозможность адекватного дозирования препарата в педиатрической практике у детей младшего возраста лишает возможности осуществлять эффективную профилактику у этой группы населения, наиболее подверженной заболеванием ОРВИ и гриппом.

В большинстве случаев ремантадин хорошо переносится. При передозировке или повышенной чувствительности к препарату возможны тремор, судороги, кома, нарушения ритма сердца. Следует с осторожностью применять ремантадин у пожилых людей, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии).

Противопоказания

Острые заболевания печени и почек, беременность, кормление грудью и тиреотоксикоз. Гиперчувствительность к ремантадину.

Лекарственные взаимодействия

- Ремантадин ослабляют действие противоэпилептических ЛС.
- Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание ремантадина в ЖКТ.
- Циметидин ингибирует метаболизм ремантадина в печени и может увеличивать его концентрацию в крови.
- Ремантадин не влияет на выработку антител и не понижает эффективность вакцинации.

Дозы и способ применения

При гриппе принимают внутрь (после еды), запивая водой. Лечение взрослым проводят по следующей схеме: 1-е сутки по 100 мг (2 таблетки) 3 раза; 2-е и 3-и сутки — по 100 мг 2 раза и 4-е сутки — 100 мг 1 раз. В 1-й день заболевания возможен однократный прием препарата в дозе 300 мг (6 таблеток). Детям 7-10 лет – по 50 мг 2 раза в сутки, курс – 5 дней. Для профилактики

клещевого энцефалита вирусной этиологии взрослым ремантадина назначают по 100 мг 2 раза в сутки с 12-ти часовым интервалом в течение 3 дней. В отдельных случаях по назначению врача – 5 дней. Профилактику ремантадином начинают сразу после укуса клеща, но не позднее 48 часов!

Форма выпуска

Таблетки белого цвета, горького вкуса по 0,05 г; капсулы по 0,05 г, в упаковке по 10 шт. Сахарный сироп 0,2% во флаконах по 100 мл.

Информация для пациентов

Ремантадин можно принимать независимо от приема пищи (до, во время или после еды), таблетки следует запивать достаточным количеством воды.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени

Не употреблять алкогольные напитки в период приема ремантадина.

Таблица 8.1

Режимы дозирования римантадина при лечебном и профилактическом применении.

Цель применения	Возраст, лет				Длительность курса
	1-9	10-13	14-64	≥65	
Лечение	5мг/кг/день (150 мг.) в 2 приема	100мг. 2 раза в день*	100мг. 2 раза в день	100-200 мг/день**	5 дней
Профилактика	5мг/кг/день (150 мг.) в 2 приема	100мг. 2 раза в день*	100мг. 2 раза в день	≤100 мг/день**	Не менее 2 недель (в течение 1 недели после окончания эпидемии)
* - Детям до 10 лет с массой менее 40 кг. назначается 5 мг/кг/день. ** - Доза 100 мг назначается в домах интернатах для престарелых, а также в случаях когда доза 200 мг. вызывает НПР.					

Мидантан

Производное амантадина гидрохлорида.

Спектр действия. Обладает антивирусной активностью в отношении вирусов гриппа типа А.

Показания

У взрослых в качестве средства экстренной профилактики и превентивного лечения ранних стадий гриппа типа А и аденовирусных конъюнктивитов.

Побочные явления

Диспепсические расстройства, головная боль, бессонница, общая слабость.

Противопоказания

Острые и хронические заболевания почек, беременность. Следует назначать с осторожностью при психических заболеваниях, а также тиреотоксикозе и эпилепсии.

Дозы и способ применения

При вирусных конъюнктивитах — инсталляции в конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки. Курс лечения 6-15 дней.

При гриппе — в начале заболевания (1—2-й день) в сочетании с витаминами. Назначают внутрь после еды по 0,1 г (1 таблетка) 2 раза в день. Курс лечения 4—5 дней.

Для профилактики по 0,1 г (1 таблетка) в день в течение 10—12 дней.

Форма выпуска

Капсулы по 0,1 или 0,2 г; таблетки по 0,1 г, покрытые оболочкой желтого цвета, 100 шт. в упаковке; 0,5% раствор во флаконах по 10 мл.

В России применяются оригинальные противовирусные препараты, созданные на основе разработок отечественных исследователей. Наиболее известным из них является арбидол.

Арбидол.

Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

Спектр и механизм действия

Оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В, стимулируя фагоцитоз и антителообразование, а также обладает интерферониндуцирующей активностью и иммуномодулирующими свойствами. Полагают, что препарат препятствует слипанию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Так же, арбидол стимулирует активность фагоцитарных клеток.

Фармакокинетика

Препарат довольно быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1–1,5 ч. Частично метаболизируется в печени. Около 40% препарата выводится из организма в неизмененном виде, преимущественно с калом. Период полувыведения - 17 ч.

Показания

Назначают взрослым для профилактики и лечения гриппа А и В, а также других ОРВИ в период эпидемических вспышек.

Побочные явления

Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.

Противопоказания

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Индивидуальная непереносимость препарата.

Аллергические реакции.

Возраст до 2 лет.

Лекарственные взаимодействия

Данные отсутствуют.

Дозы и способ применения

Принимают внутрь до еды. В качестве лечебного средства при гриппе (типов А и В) назначают по 0,2 г (2 таблетки) 3—4 раза в день в течение 3—5 дней. Для профилактики при контакте с больным гриппом принимают по 0,2 г (2 таблетки) в течение 10—14 дней, а в период эпидемии гриппа и сезонного подъема ОРВИ — по 0,1 г (1 таблетка) 1 раз в день через каждые 3—4 дня в течение 3 недель.

В случае осложнений ОРВИ пневмонией и снижения показателей иммунологического статуса назначают по 0,2 г (2 таблетки) 3 раза в день в течение 5-7 дней, затем по 0,2 г 1 раз в неделю в течение 3-4 недель.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой белого или белого с кремоватым оттенком цвета, по 0,1 г, в упаковке по 30 шт.

Информация для пациентов

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени.

Оксолин.

Спектр и механизм действия

Обладает вирулицидной активностью в отношении герпеса-, рино- и миксовирусов.

В основе механизма действия лежит вирулицидный эффект, т. е. инактивация внеклеточного вируса.

Показания

Для лечения аденовирусного кератоконъюнктивита, кератита, пузырькового простого лишая, опоясывающего лишая, бородавок, контагиозного моллюска, чешуйчатого лишая, ринитов вирусной этиологии, а также для профилактики гриппа.

Дозы и способ применения

Для лечения аденовирусного конъюнктивита назначают свежеприготовленный 0,2% водный раствор. Закапывают по 2 капли 5—6 раз в день. На ночь закладывают за веки 0,25% оксолиновую мазь.

При герпетических кератитах с обширными изъязвлениями роговицы закапывают в первые 3—4 дня 0,1% раствор по 2 капли 4—5 раз в день и на ночь закладывают 0,25% мазь. По мере эпителизации роговицы применяют 0,2% раствор 4—5 раз в день и 1 раз на ночь 0,25% мазь.

При простом и пузырьковом опоясывающем лишае и контагиозном моллюске на пораженную кожу наносят 1% или 2% мазь 2—3 раза в день до полного выздоровления.

Для удаления бородавок на них наносят 2—3% мазь 2—3 раза в день в течение от 2 недель до 2 месяца.

Для лечения вирусного ринита слизистую оболочку носа смазывают 0,25% или 0,5% мазью 2—3 раза в день в течение 3—4 дней.

В период подъема и максимальной вспышки гриппа (обычно в течение 25 дней) или при контакте с больными гриппом для индивидуальной профилактики рекомендуется ежедневное двукратное (утром и вечером) смазывание слизистой оболочки носа 0,25% мазью.

Побочные явления

При применении оксолина в виде мази и капель в отдельных случаях может наблюдаться скоропреходящее жжение слизистой оболочки носа или глаз. При нанесении мази на патологически измененную кожу возможно чувство жжения.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Форма выпуска

0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 3% мазь в тубах по 10 и 30 г; порошок (для приготовления растворов).

Ингибиторы нейроаминидазы

Озельтамивир

Синоним: Тамифлю

Занамивир

Механизм действия

Нейроаминидаза (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейроаминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Спектр активности

Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Фармакокинетика

Озельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Метаболит озельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции - в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких.

Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое - 3–5%. Оба препарата экскретируются преимущественно с мочой. Период полувыведения занамивира - 2,5–5 ч, озельтамивира карбоксилата - 7–8 ч; при почечной недостаточности возможно его значительное увеличение, особенно у озельтамивира (до 18 ч).

Показания

Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В.

Клиническое применение.

Озельтамивир применяется для профилактики гриппа и его лечения на ранних стадиях у взрослых. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат достоверно уменьшает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть его течения, частоту осложнений. При профилактическом назначении эффективность составляет около 75%. Эффективность и безопасность озельтамивира у детей не установлены.

Занамивир рекомендуется для лечения неосложненного гриппа у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов, причем начинать лечение следует как можно раньше. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при гриппе, вызванном как вирусом типа А, так и вирусом типа В, занамивир сокращает продолжительность заболевания, улучшает состояние больных, предупреждает развитие осложнений. При профилактическом использовании занамивира его эффективность составляет 70-80%.

Побочные явления

Занамивир

- Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).
- ЦНС: головная боль, головокружение.
- Другие: синусит.

Озельтамивир

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.
- Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к занамивиру или озельтамивиру.
- Тяжелая почечная недостаточность (озельтамивир).

Лекарственные взаимодействия

Данные о взаимодействии занамивира и озельтамивира с другими ЛС отсутствуют.

Оба препарата не влияют на выработку антител и не понижают эффективность профилактической вакцинации.

Информация для пациентов

Внимательно изучить и соблюдать инструкцию о правилах ингаляционного применения занамивира.

Пациенты с бронхолегочными обструктивными заболеваниями, принимающие занамивир, всегда должны иметь при себе быстродействующий бронходилататор (β_2 -агонист).

Форма выпуска и дозировка.

Осельтамивир производится компанией F. Hoffmann-LaRoche (Швейцария) под торговой маркой Тамифлю (Tamiflu) в капсулах по 75 мг. Для лечения гриппа назначается по 75-150 мг два раза в день в течение 5 дней в те же сроки, что и занамивир. Для профилактики - по 75 мг один или два раза в день в течение 4-6 недель. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза снижается в 2 раза

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Классификация противогерпетических препаратов.

А. для местного и резорбтивного действия

ацикловир	пенцикловир
валацикловир	фамцикловир

В. для местного применения

ридоксол	теброфен
идоксуридин	фоскарнет

К основным противогерпетическим лекарственным средствам с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов – **ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир**. Причем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно. Все эти ЛС блокируют синтез ДНК у размножающихся вирусов герпеса, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Для местного применения **ацикловир, пенцикловир, идоксуридин, фоскарнет, тромантадин** и некоторые другие.

Аналоги нуклеозидов.

Ацикловир

Синоним: Зовиракс.

Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК.

Спектр действия

Наиболее чувствительны к ацикловиру вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа. Вирус varicella-zoster более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа. Резистентность к ацикловиру практически не возникает, особенно у людей с нормальным иммунитетом. Ацикловиорезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%. Следует учитывать, что ацикловиорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет. Данная лекарственная форма для в/в введения не зарегистрирована в России.

Механизм действия

Ацикловир является ациклическим нуклеозидным аналогом дезоксигуанидина. Метаболические превращения происходят в вирусинфицированных клетках. Под влиянием вирусной тимидинкиназы ацикловир превращается в ацикловир-монофосфат, который клеточными киназами подвергается фосфорилированию до ацикловир-дифосфата, а затем он метаболизирует в фармакологически активную форму ацикловир-трифосфат. Последний служит ингибитором вирусной ДНК-полимеразы, предотвращая синтез вирусной ДНК. Ацикловир-трифосфат практически не влияет на метаболизм клетки-хозяина, отличаясь высокой избирательностью к инфицированным вирусом клеткам и низкой токсичностью.

Фармакокинетика

Ацикловир используется для перорального и в/в применения. Имеет низкую биодоступность при приеме внутрь - 15–20%, но даже суточная доза 0,8–1,0 г достаточна для подавления ВПГ. Хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки. Экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде и выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения – 2–3 ч, у детей младшего возраста - до 4 ч. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) период полувыведения значительно возрастает, что требует коррекции доз и режимов введения.

Показания

Применяют внутривенно, перорально и местно.

- Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа;
- Инфекции кожи и слизистых оболочек;
- Офтальмогерпес;
- Генитальный герпес;
- Герпетический энцефалит;
- Неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:

- Опоясывающий лишай;
- Ветряная оспа;
- Пневмония;
- Энцефалит.

Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек

Местная терапия: инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ.

Побочные явления

Ацикловир обычно хорошо переносится. При приеме внутрь возможны тошнота, рвота, понос, головная боль, аллергические реакции, головокружение (чаще у пожилых людей). При внутривенном введении – увеличение содержания мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, повышение активности ферментов печени. У 1–4% пациентов отмечаются тремор, заторможенность, судороги, бред, галлюцинации, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3-е суток лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения.

Факторы риска:

- почечная недостаточность,
- сопутствующее применение других нейротоксичных препаратов, интерферона, метотрексата.
- Вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией.
- детский возраст,
- быстрое в/в введение,
- большие дозы,
- высокие концентрации ацикловира в плазме,
- обезвоживание, заболевания почек,
- сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина).

Меры профилактики: обильное питье. Меры помощи: отмена препарата, инфузионная терапия.

При попадании растворов ацикловира в подкожную жировую клетчатку возникает местная реакция. Жжение при нанесении на слизистые оболочки.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Лекарственные взаимодействия

- При сочетании ацикловира с аминогликозидами или другими нефротоксичными ЛС возрастает риск неблагоприятного воздействия на почки.
- При сочетании ацикловира с зидовудином увеличивается риск развития нейротоксических реакций.

- При сочетании с циметидином увеличивается концентрация в крови ацикловира

Форма выпуска

Таблетки по 0,2 г в упаковке № 5, 20 и 100; флаконы по 0,25 г в упаковке № 5 для в/в введения; мазь глазная 3% (30 мг в 1 г) в тубах по 4,5 или 5,0 г; 5% крем (50 мг в 1 г) в тубах по 5 г.

Информация для пациентов

Применение противогерпетических препаратов следует начинать как можно раньше, после появления первых симптомов заболевания. Внутрь можно принимать независимо от приема пищи.

Следует строго соблюдать предписанный режим назначений во время всего курса лечения, не прекращать лечение раньше положенного срока. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее. Не принимать ее, если почти наступило время приема следующей дозы (не удваивать дозу).

Применение противогерпетических препаратов не ведет к полному излечению, так как вирус герпеса сохраняется в организме в неактивном (латентном) состоянии.

Валациклоvir.

Отличия от ацикловира: представляет собой пролекарство. Являясь валиновым эфиром ацикловира, в процессе всасывания в ЖКТ и в печени он превращается в ациклоvir. Применяется только внутрь; имеет более высокую биодоступность (54%) и более длительный $T_{1/2}$; принимается с меньшей кратностью (2 раза в сутки). Не используется у детей. У пациентов со СПИДом и онкологических больных при приеме в больших дозах иногда вызывает тромботическую микроангиопатию. По переносимости близок к ацикловиру для перорального приема.

Пенциклоvir.

По структуре и спектру активности близок к ацикловиру. В пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Но он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ациклоvir. **Отличия от ацикловира:** эффективен на поздних стадиях *Herpes labialis* (папула, везикула). Применяется только местно; так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%). Создает более высокие внутриклеточные концентрации; имеет более длительный $T_{1/2}$ (7–20 ч). Экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде.

Фамциклоvir.

Отличия от ацикловира: пролекарство пенцикловира. При всасывании в ЖКТ превращается в пенциклоvir, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Применяется только внутрь; имеет более высокую

биодоступность: при приеме внутрь натошак - 70–80%. Имеет более длительный $T_{1/2}$; принимается с меньшей кратностью (2–3 раза в сутки). Имеет более узкие показания: инфекции, вызванные *H. simplex*: генитальный герпес, слизистокожный герпес; опоясывающий лишай (*Herpes zoster*) у пациентов без иммунодефицита. По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются головная боль и тошнота.

Валацикловир и фамцикловир при приеме внутрь имеют сравнимую с ацикловиром клиническую эффективность. Ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру.

Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат) (в России зарегистрирован только крем) является органическим аналогом неорганического пирофосфата. Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ. Активен в отношении не только ЦМВ, но и против ВПГ, резистентных к ацикловиру. Фармакокинетика фоскарнета при местном применении не исследована. Показания: инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ. Контролируемые клинические исследования не проводились. Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью.

Идоксуридин

Синонимы: офтан Иду.

Спектр действия

Противогерпетический препарат, который применяется только в офтальмологии для лечения и профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса.

Механизм действия

Идоксуридин, в молекуле которого 5-метил группа заменена йодом, конкурентно включается в молекулу ДНК вместо тимидина, синтезируется дефектная ДНК и блокируется репродукцию вируса.

Показания

Кератит герпетический, вызванный *Herpes simplex*, особенно эпителиальная форма, поверхностная «древовидная» форма.

Профилактика рецидивов герпетического кератита в раннем послеоперационном периоде после лечебной кератопластики.

Побочные явления

Раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы.

Аллергические реакции в редких случаях.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату.

Беременность.

Не применять при глубоких формах кератита.

Соблюдать осторожность при совместном применении с глюкокортикоидами.

Неэффективен при аденовирусных конъюнктивитах.

Дозы и способ применения

В начале лечения – по 1 капле в инфицированный глаз каждый час днем и через каждые 2 часа – ночью; после улучшения, подтвержденного диагностическими исследованиями – 6 раз в сутки.

Форма выпуска

Раствор во флаконах-капельницах по 10 мл. В 1 мл раствора содержится 1 мг идоксуридина.

Видарабин.

Спектр действия

Герпес симплекс 1-го и 2-го типов, варицелла зостер, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна—Барр.

Механизм действия

Ингибирует репликацию ацикловир- и ИДУ-резистентных штаммов вируса герпеса. В клетках видарабин под воздействием клеточных ферментов быстро метаболизируется, превращаясь последовательно в моно-, ди- и трифосфат. Видарабин-трифосфат, являясь селективным ингибитором вирусспецифической ДНК-полимеразы, нарушает процесс сборки крупных ДНК-содержащих вирусов.

Фармакокинетика

При введении в организм быстро метаболизируется, превращаясь в видарабингипоксантин. Максимальная концентрация препарата в плазме 3—6 мкг/мл. Период полураспада 1,5 ч. Видарабин проникает через гематоэнцефалический барьер и содержится в цереброспинальной жидкости, где период полураспада равен 24 ч.

Показания

Герпетический энцефалит.

Неонатальный герпес.

Варицелла зостер.

Комплексное лечение системных герпетических инфекций.

Побочные явления

В основном в виде диспепсических расстройств (тошнота, рвота, понос) и в снижении массы тела.

При передозировке — явления нейротоксичности.

В дозе 20 мг/кг в день иногда возможны анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Противопоказания

Беременность, острые заболевания печени и почек, тиреотоксикоз.

Дозы и способ применения

Назначают внутривенно 15 мг/кг в день в течение 10 дней в большом объеме жидкости (от 1,5 до 2,5 л).

Форма выпуска

Ампулы по 0,4 г; в упаковке 10 шт.

Вирулицидные средства местного действия

Теброфен

Спектр действия

Обладает противовирусной активностью в отношении адено- и герпесвирусов.

Показания

Лечение вирусных заболеваний глаз — эпидемического аденовирусного кератоконъюнктивита, кератита, вызванного вирусами Herpes simplex и Herpes zoster.

Заболевания кожи вирусной этиологии (простой пузырьковый и рецидивирующий герпес, красный плоский лишай, контагиозный моллюск и др.).

Удаление плоских и простых бородавок у детей.

Побочные явления

Иногда возможно скоропроходящее жжение

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость

Дозы и способ применения

В глазной практике применяют в виде 0,25%, 0,5% и 1% мази. При аденовирусном кератоконъюнктивите за края век закладывают 0,25—0,5—1% мазь 3—4 раза в день. При кератитах, вызванных вирусом Herpes simplex и Herpes zoster, в первые 3—4 дня закладывают мазь 0,25%, в последующие дни — мазь 0,5—1% по 3—4 раза в день. Длительность лечения 2—3 недели.

Для удаления плоских и простых бородавок, а также контагиозных моллюсков сначала втирают салициловую мазь 3-5%, а затем энергично повторно — теброфеновую мазь 5% в течение 2 недель.

Форма выпуска

Мазь 0,25%, 0,5% и 1% по 10 г в тубах (для глазной практики), мазь 2%, 3%, 5% по 30 г (для дерматологической практики) в банках оранжевого стекла.

Риодоксол.

Спектр действия

Вирусы герпеса простого 1-го типа, зостер и папиллома.

Показания

Вирусные заболевания кожи (герпес простой, герпес зостер, контагиозный моллюск, плоские простые бородавки).

Вирусные заболевания слизистых оболочек полости рта (острый афтозный стоматит, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, язвенно-некротический гингивостоматит).

Побочные явления

Возможны легкая гиперемия кожи и ощущение жжения. В этих случаях мазь отменяют.

Противопоказания

Беременность, гирсутизм, телеангиэктазия.

Дозы и способ применения

Мазь наносят на очаги поражения тонким слоем 1—3 раза в день ежедневно в течение 1—4 недель.

Форма выпуска

Мазь 0,25%, 0,5% и 1% в тубах, в банках светозащитного стекла по 30 г.

Бонафтон.

Спектр действия

Обладает антивирусной активностью в отношении вируса простого герпеса и некоторых серотипов аденовирусов.

Показания

Для лечения герпетического кератита, вирусных заболеваний кожи (герпес простой, опоясывающий, кондилома и др.).

Лечение герпетического стоматита, гингивита, герпеса половых органов, остроконечных кондилом у взрослых.

Побочные явления

При местном применении возможны явления раздражения, проходящие после отмены препарата; при приеме внутрь в случае появления поноса или головной боли его отменяют.

Противопоказания

Острые и хронические заболевания желудка, беременность.

Дозы и способ применения

Принимают внутрь (через 1 ч. после еды) по 0,1 г. 3-4 раза в день. Мазь наносят на очаги поражения тонким слоем 1—3 раза в день ежедневно в течение 1—4 недель.

Форма выпуска

Таблетки по 0,025 и 0,1 г. темно-красного цвета, покрытые оболочкой, растворимые в кишечнике; 0,05% глазная мазь в тубах по 10 г; 0,25%, 0,5% и 1% мазь в тубах и стеклянных банках по 30 г.

Алпизарин.

Получают из травы копеечника альпийского и желтеющего (из семейства бобовых).

Спектр действия.

Вирусы простого герпеса I типа.

Показания

Назначают взрослым внутрь и наружно при простом герпесе кожи и слизистых оболочек.

Побочные явления

В отдельных случаях раздражение кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Беременность.

Дозы и способ применения

Внутрь принимают (независимо от приема пищи) по 0,1 г (1 таблетка) 3—4 раза в сутки в течение 5—10 дней. Курс лечения 10—30 дней. Одновременно назначают местные аппликации 5% мази на кожу или 2% мази — на слизистые оболочки. Мазь наносят на пораженные участки кожи без повязки 2-3 раза в день. Продолжительность курса лечения 10—30 дней в зависимости от тяжести и формы заболевания. При рецидиве рекомендуются повторные курсы.

Форма выпуска

Таблетки желтовато-зеленого цвета по 0,1 г в упаковке по 20 шт.; 2% или 5% мазь от светло-желтого (2%) до желтого (5%) цвета с зеленоватым оттенком и слабым специфическим запахом в тубах по 10 г (2%) и по 10 или 20 г (5%).

Флореналь

Спектр действия

Вирусы герпеса простого 1-го типа, герпеса зостер и аденовирусы (типа 3, 7а, 8).

Показания

Вирусные заболевания глаз: аденовирусный конъюнктивит, герпетический кератоконъюнктивит и кератит.

Герпетический стоматит.

Дерматозы.

Побочные явления

В отдельных случаях возможно умеренно выраженное жжение, кратковременное слезотечение.

Дозы и способ применения

Мазь закладывают за веки вначале 3 раза в день, а к концу лечения 1—2 раза в день. Длительность лечения при поверхностных конъюнктивитах 10—14 дней, при глубоких — до 1—1,5 мес. Пленки закладывают за нижнее веко 1—2 раза в сутки.

Форма выпуска

Мазь 0,25% и 0,5% в алюминиевых тубах по 10 г, глазные пленки в пеналах-дозаторах по 30 штук или в стеклянных флаконах.

Чувствительность вирусов к противовирусным препаратам

Препараты	Вирусы								
	HSV -1	HSV -2	VZ V	С М V	Эп- штейн- Барра	гепатита В	гепатита С	гриппа тип А	гриппа тип В
Аналоги нуклеозидов									
Ацикловир	+	+	+	+	+				
Валацикловир	+	+	+	+	+				
Фамцикловир	+	+	+	+	+	+			
Ганцикловир	+	+	+	+	+				
Видарабин	+	+	+	+	+				
Рибавирин	+	+	+				+	+	+
Ламивудин						+			
Блокаторы M2-каналов									
Амантадин								+	
Ремантадин								+	
Ингибиторы нейраминидазы									
Озельтамивир								+	+
Зинамивир								+	+
Препараты других групп									
Арбидол								+	+
Интерфероны									
Интерферон-альфа						+	+		
Пегинтерферон						+	+		

Таблица 8.3

Лечение вирусных инфекций дыхательных путей:

Инфекции	Препараты
Герпес-вирусные инфекции	
Герпес назальный или оральный	Ацикловир местно 5% крем каждые 2 ч – 5–10 дней Ацикловир внутрь 200 мг 5 раз в сутки – 5–10 дней Валацикловир внутрь 500 мг 2 раза в сутки – 5–10 дней Фамцикловир внутрь 250 мг 3 раза в сутки – 5–10 дней
Опоясывающий лишай (Herpes Zoster)	Валацикловир внутрь 1 г 3 раза в сутки – 7 дней Фамцикловир внутрь 500 мг 3 раза в сутки – 7 дней Ацикловир внутрь 800 мг 5 раз в сутки – 7–10 дней или Ацикловир в/в 5–10 мг/кг 3 раза в сутки – 7–10 дней
Цитомегаловирусная инфекция – пневмония	Ганцикловир в/в 2,5 мг/кг 3 раза в сутки – 20 дней, затем 5 мг/кг 3–5 раз в 1 нед – 20 доз
Цитомегаловирусная инфекция – ретинит	Ганцикловир в/в 5 мг/кг 2 раза в сутки – 14–21 день
Респираторные вирусные инфекции	
Грипп	Ремантадин внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5 дней Амантадин внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5 дней Озельтамивир внутрь 75 мг 2 раза в сутки – 5 дней

Глава 9.

Клиническая фармакология противокашлевых и отхаркивающих средств.

Чаще всего кашель является одним из симптомов инфекционного процесса. Главная функция кашля - это удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса).

Таблица 9.1

Заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем

Верхние дыхательные пути	Нижние дыхательные пути	Внелегочные причины кашля
ОРВИ	Бронхит	Рефлекторный
Острый ларингит	Бронхиолит	Психогенный
Эпиглотит	Коклюш	Опухоль
Синусит	Пневмония	Киста тимуса
Аллергический ринит	Плеврит	Тимомегалия
Ринит, Трахеит	Муковисцидоз	Увеличение щитовидной железы

Причин возникновения кашля довольно много (Таблица 9.1):

- Инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции, ангины, фарингиты, синуситы, обострение тонзиллита, ларингиты).
- Инфекционно-воспалительный процесс в нижних отделах дыхательных путей (ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии).
- Ирритативное воспаление слизистых респираторного тракта.
- Аллергическое воспаление слизистых респираторного тракта.
- Бронхоспазм.
- Обструкция дыхательных путей вязким бронхиальным секретом, аспирированными инородными телами, жидкостями, эндогенными и экзогенными образованиями и т.д.
- Отек легочной паренхимы.

Правильный выбор противокашлевой терапии всегда основан на хорошем знании механизмов действия препаратов с противокашлевым эффектом.

Среди них можно выделить:

- собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия);
- препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и другие);
- комбинированные препараты.

Препараты противокашлевого действия принято делить на две основные группы: центрального действия и периферического (афферентные, эфферент-

ные и комбинированные). Среди последних выделяют препараты растительного и синтетического происхождения.

1. Противокашлевые средства центрального действия тормозят или подавляют кашлевой рефлекс, угнетают кашлевой центр в продолговатом мозгу или связанные с ними высшие нервные центры.

2. Противокашлевые средства периферического действия подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции.

Противокашлевые препараты центрального действия

Противокашлевые препараты центрального действия подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга или связанные с ним другие нервные центры мозга.

Таблица 9.2

Препараты центрального действия

<i>наркотические</i>	<i>ненаркотические</i>
Кодеин, дионин, морфин и др.	Глауцин гидрохлорид (глауwent), синекод, тусупрекс, бронхолитин
снижают возбудимость кашлевого центра; угнетают дыхание и рефлекс; вызывают привыкание и лекарственную зависимость; обладают снотворным эффектом; вызывают атонию кишечника, снижение перистальтики и спазм всех сфинктеров; обладают анальгезирующим действием.	обладают противокашлевым действием; обладают спазмолитическим действием; не угнетают дыхание; не тормозят моторику желудочно-кишечного тракта; не вызывают привыкания; не влияют на качество сна.

Противокашлевые средства, воздействующие на центральные механизмы регуляции кашля, применяют для предотвращения формирования стойкого кашлевого рефлекса.

В педиатрии препараты наркотического действия применяются крайне редко, в условиях стационара и по особым показаниям:

- в основном при онкологических заболеваниях дыхательного тракта (опийные препараты)
- для подавления кашлевого рефлекса при проведении бронхографии, бронхоскопии и других хирургических вмешательствах на дыхательных путях.

Кодеин.

Природный наркотический анальгетик, производное фенантрена.

Механизм действия

Возбуждает опиоидные рецепторы в различных отделах ЦНС, снижает активность ноцицептивной системы и повышает активность антиноцицептивной системы, а также изменяет эмоциональное восприятие боли. Противокашлевой эффект связан с угнетением центрального звена кашлевого рефлекса.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается после приема внутрь. Незначительно связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени, причем 10% путем деметилирования переходят в морфин. $T_{1/2}$ составляет 2,5-4 часа. Экскретируется почками: 5-15% в виде кодеина, 10% в виде морфина и его метаболитов. Продолжительность противокашлевого действия 4-6 часов.

Показания

Приступообразный непродуктивный кашель.

Противопоказания

Гиперчувствительность, бронхиальная астма, пневмония, дыхательная недостаточность, алкогольная интоксикация, черепно-мозговые травмы, гипотония, коллапс, аритмии, эпилепсия. Нарушения функции печени и почек. Беременность, кормление грудью. Детский возраст до 2 лет

Побочные эффекты

- Формирование привыкания.
- Опасность развития лекарственной зависимости.
- Синдром «отмены».
- Угнетение дыхательного центра.
- Атония кишечника, запор.
- Атония мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания.
- Гипотония
- Брадикардия, аритмии
- Аллергические реакции

Лекарственные взаимодействия

Потенцирует эффекты нейролептиков, транквилизаторов, алкоголя, барбитуратов, наркотических и гипотензивных средств.

Антагонисты

- Налоксон
- Налтрексон

Дозировка

Взрослые. Внутрь при кашле 10-20 мг 4 раза в сутки.

Дети. 3-10 мг/кг 4 раза в сутки.

Высшая суточная доза – 120 мг.

Входит в состав комплексного препарата «**Коделак**». 1 таблетка содержит кодеина 0,008, травы термопсиса в порошке 0,02, натрия гидрокарбоната 0,2, корня солодки в порошке 0,2. Применяют препарат внутрь по 1 таблетке 2-3 раза в сутки.

Большое количество серьезных побочных эффектов и противопоказаний сдерживает применение наркотических противокашлевых препаратов не только в педиатрии, но и у людей старшего возраста. В результате длительных исследований создан ряд новых соединений, оказывающих ненаркотическое противокашлевое действие.

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия.

Это препараты, имеющие противокашлевое действие в сочетании с обезболивающим, успокаивающим и, как правило, слабым спазмолитическим эффектом. Препараты ненаркотического действия используются более широко, но, к сожалению, часто неправильно и необоснованно.

Показанием к их назначению является настоятельная необходимость подавления кашля:

- приступообразный непродуктивный кашель
- при коклюше
- в случаях очень интенсивного продуктивного кашля при избытке обильном и жидком бронхиальном секрете (бронхорея), когда имеется реальная угроза аспирации
- при кашле, связанном с раздражением слизистых верхних (надгортанных) отделов дыхательных путей вследствие инфекционного или irritative воспаления
- у онкологических больных

К данной группе относятся: **глауцина гидрохлорид, синекод, тусупрекс, бронхолитин.**

Глауцин

Синоним: Глаувент

Алкалоид из растения мачок желтый.

Механизм действия

Избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. Эффект развивается через 30 минут и продолжается около 8 часов. Метаболизируется в печени и выводится почками как в неизменном виде, так и в виде метаболитов.

Показания

Бронхит, трахеобронхит, трахеит, сухой непродуктивный кашель

Побочные эффекты.

Может вызвать головокружение, тошноту, аллергические реакции, гипотонию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипотония, инфаркт миокарда.

Дозировка

Взрослым. Внутрь, после еды 50 мг 2-3 раза в сутки.

Детям старше 4-х лет – 10-30 мг 2-3 раза в сутки.

Форма выпуска

Драже 40мг. Сироп для детей по 5мг 60 мл и сироп по 40мг 150мл.

Обычно результат от назначения ненаркотических противокашлевых средств усиливается при сочетании с препаратами периферического действия с

обволакивающим эффектом. Отчасти примером такого комбинированного воздействия может служить бронхолитин.

Бронхолитин - комбинированный противокашлевый препарат с бронхолитическим эффектом, включающий глауцин гидрохлорид, эфедрин, эфирное масло шалфея и лимонную кислоту.

Но его использование оправдано лишь при отсутствии выраженных изменений слизистой нижних отделов бронхиального дерева, так как входящий в него эфедрин "подсушивает" слизистую бронхов, повышает вязкость бронхиального секрета и усугубляет нарушение мукоцилиарного транспорта, а соответственно, усиливает непродуктивность кашля при наличии бронхита и пневмонии. Кроме того, эфедрин оказывает возбуждающее действие на ЦНС, нарушает сон и способствует усилению непродуктивного кашля и одышки.

Дозировка

Дети старше 3-х лет по 1 ч/л*3 раза в день

Дети старше 10 лет по 1д/л*3 раза в день

Взрослые по 1 ст. ложке 3-4 раза в день

Окселадина цитрат

Синонимы: Тусупрекс, пакселадин.

Синтетический препарат.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, сонливость, боль в эпигастрии, ощущение утомления.

Дозировка

Детям. 2-7 лет 5-10мг. 3 раза в сутки.

Детям. 8-18 лет 10мг. 3-4 раза в сутки.

Взрослые по 10-20 мг. 3-4 раза в сутки. Независимо от приема пищи.

Форма выпуска

Таблетки 10 и 20 мг, покрытые оболочкой розового цвета (тусупрекс).

Капсулы 40 мг и сироп 125 мл во флаконе (пакселадин).

Бутамират цитрат

Синоним: Синекод.

Механизм действия

Оказывает центральный противокашлевой эффект, снижает резистентность дыхательных путей, быстро улучшает спирометрические показатели и газы крови - определяет хороший результат при лечении навязчивого кашля, в том числе при коклюше. Оказывает бронхоспазмолитическое действие. Эффективность бутамирата сходна с таковой кодеина и по некоторым данным даже превышает ее.

Фармакокинетика

Бутамират быстро адсорбируется после орального приема. Гидролиз его начинается уже в плазме, а метаболиты также обладают противокашлевыми свойствами. Они, так же как бутамират, интенсивно связываются с плазмой (около 95%). Кумуляции не наблюдается. Выводятся почками,

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия

Активное вещество	Препарат	Дополнительное действие	Дозировка
Бутимирата цитрат	Синекод	Бронхоспазмолитическое действие, местноанестезирующим действием	Сироп назначают: детям 3-6 лет - по 5 мл, 6-12 лет - по 10 мл, 12 лет и старше - по 15 мл 4 раза в сутки перед едой.
	Стоптуссин (бутимират и гвайфеназин)	Бронхоспазмолитическое действие, местноанестезирующим действием, отхаркивающее действие	Детям до 7 кг. 8 кап. 3-4 раза в сутки, 7-12 кг по 9 кап. 3-4 раза., 12-20 кг. 14 кап 3-4 раза в день, 30-40 кг. 16 капель 3-4 раза в день, 40-50 кг по 25 кап. 3 раза в день. Капли предварительно растворяют в жидкости (вода, чай, фруктовый сок)
Глауцина гидрохлорид	Глаувент	Гипотензивное	Взрослым назначают по 40мг 2-3 раза в сутки. Детям старше 4-х лет 10 мг 2-3 раза в сутки.
	Бронхолитин (Глауцина гидрохлорид, эфедрин)	Бронхолитическое действие	Дети старше 3-х лет по 1 ч/л 3 раза в день; Дети старше 10 лет по 1д/л 3 раза в день; Взрослые по 1 ст. ложке 3-4 раза в день
Окселадина цитрат	Тусупрекс Пакселадин		2-7 лет 5-10мг.3 раза в сутки. 8-18 лет 10мг 3-4 раза в сутки. Взрослые по 20 мг 3-4 раза в сутки
Пентоксиверин	Седотуссин	Слабо выраженное бронхолитическое действие. Местноанестезирующее действие	Детям в возрасте старше 1 года в виде ректальных свечей 8 мг. 1 раз в сутки. Детям в возрасте от 2-6 лет ректальные свечи 20 мг.* 1-2 раза в сутки. Детям старше 6 лет в виде раствора приема во внутрь - 20 мг, не более 3-х раз в сутки в (1мл.- 1,5 мг).

период полувыведения для сиропа составляет 6 часов, для таблеток депо – 13 часов.

Показания

- Острый кашель любой этиологии
- Для подавления кашля в пред- и послеоперационный период при хирургических вмешательствах и бронхоскопии.
- Коклюш

Побочные эффекты

Редко: сыпь, тошнота, диарея, головокружение.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость.

Детский возраст до 3-х лет (для сиропа)

Детский возраст до 12 лет (для таблеток депо)

Дозировка

Дети. 3-4 раза в сутки в каплях: от 2 мес. до 1 года – по 10 капель*4 раза в день, от 1 до 3 лет – по 15 капель, старше 3 лет – по 25 капель.

Сироп назначают: детям 3-6 лет – по 5 мл, 6-12 лет – по 10 мл, 12 лет и старше – по 15 мл 4 раза в сутки перед едой.

Драже 6-12 лет по 1 др 2 раза в день, старше 12 лет 1 др. 3 раза в день.

Таблетки депо. Дети старше 12 лет по 1 таблетке 1-2 раза в сутки.

Взрослые. 2 драже 2-3 раза в день. Сироп – по 15 мл 4 раза в сутки.

Таблетки депо по 1 таблетке 2-3 раза в сутки (каждые 8-12 часов). Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая, желательно перед едой.

Форма выпуска

Капли детские 5 мг/мл флаконы 20 мл

Сироп 15 мг/10 мл и 8 мг/10 мл флаконы 200 мл.

Таблетки депо по 50 мг № 10.

Драже по 20 мг № 10.

Раствор для инъекций 10 мг/1 мл, ампулы емкостью 1 мл № 50.

Противокашлевые средства периферического действия

Противокашлевые средства периферического действия оказывают влияние либо на афферентный, либо на эфферентный компоненты кашлевого рефлекса, либо имеют сочетанный эффект.

Местноанестезирующие средства (бензокаин, циклаин, тетракаин, лидокаин) являются средствами афферентного действия, но используются только в условиях стационара по показаниям, в частности для афферентного торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхоскопии или бронхографии.

Основным противокашлевым средством периферического действия является либексин.

Преноксидиазин

Синоним: Либексин

Механизм его действия связывают с анестезирующим влиянием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а так же с некоторым бронхоли-

тическим эффектом. Обладает незначительным противовоспалительным действием. Противокашлевой эффект длится 3-4 часа. На ЦНС не влияет.

Показания

Кашель (инфекции верхних дыхательных путей, острый и хронический бронхит, бронхопневмония, эмфизема)

Бронхоскопия и бронхография (в сочетании с атропином).

Побочные эффекты

- Онемение и сухость слизистой оболочки полости рта и горла.
- Тошнота, диарея.
- Аллергические реакции.

Противопоказания

Обильная бронхиальная секреция

Послеоперационный период

Препарат противопоказан у детей до 14 лет.

Дозировка

Внутрь не разжевывая. Взрослым назначается в дозе по 100 мг 3-4 раза в день, в тяжелых случаях дозу увеличивают до 200 мг 3-4 раза в сутки.

Детям по 25-50 мг 3-4 раза в сутки

Форма выпуска

Таблетки по 100 мг № 20.

К препаратам эфферентного действия относятся

- отхаркивающие средства
- секретолитики препараты
- комбинированные препараты.

Препараты с эфферентным действием:

- повышают подвижность секрета, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой,
- уменьшают вязкость слизи
- усиливают эффективность и силу самого кашлевого механизма.

Отхаркивающие средства (прямого и непрямого действия)

К средствам непрямого действия относятся препараты термопсиса, аниса, терпингидрата, ипекакуаны, душицы и др (Таблица 9.4).

Механизм действия средств непрямого действия

- При приеме внутрь раздражают рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно стимулируют секрецию желез, особенно бронхиальных, кроме того, они усиливают перистальтические движения бронхов и повышают активность реснитчатого эпителия, что способствует продвижению мокроты в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению. Все препараты.

Лечебные эффекты от трав

Название травы	Применяемая часть	Противо-воспалительное, антисептическое	Разжижающее мокроту, отхаркивающее, усиливающее секрецию	Обволакивающее действие	Спазмолитическое действие
Аир обыкновенный	Корневище		+		+
Алтей лекарственный	Корни	+	+	+	
Анис обыкновенный	Плоды	+	+		
Багульник болотный	Трава, листья	+	+		+
Брусника	Листья, ягоды	+			
Инжир обыкновенный	Плоды	+	+	+	
Исландский «мох»	Слоевища	+		+	
Калина обыкновенная	Плоды	+	+	+	
Капуста огородная	Сок из листьев	+	+		
Календула лекарственная	Цветы	+			
Клевер луговой	Цветы	+	+	+	
Коровяк медвежье ухо	Цветы	+	+	+	+
Липа сердцевидная	Цветы	+	+	+	+
Мать и мачеха	Листья	+	+	+	
Медуница лекарственная	Трава	+	+	+	
Мелиса лекарственная	Трава	+	+		+
Ромашка аптечная	Цветы	+		+	
Солодка голая	Корни	+	+		+
Сосна обыкновенная	Почки, иглы	+	+		
Тимьян обыкновенный	Трава	+	+	+	
Термопсис ланцетный	Трава	+	+		
Чабрец	Трава	+	+		+
Шалфей лекарственный	Листья	+	+		
Эфедра хвощевая	Трава				+
Эвкалипт	Листья	+	+		

- Всасываясь после приема внутрь, стимулируют нейроны рвотного и дыхательного центров, усиливая продукцию жидкой мокроты и активность эпителия. Термопсис.

Показания

Затрудненное отделение мокроты, в том числе при хроническом бронхите.

Побочные эффекты.

- Трава термопсиса усиливает рвотный и кашлевой рефлекс. Поэтому у детей первых месяцев жизни, у детей с поражением ЦНС использовать их не следует: они могут стать причиной аспирации, асфиксии, образования ателектазов или усилить рвоту, связанную с кашлем.
- Анис, душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом и не рекомендуются при наличии диареи.
- Все препараты обладают раздражающим действием на слизистую ЖКТ
- Аллергические реакции

Противопоказания

Данные препараты не рекомендуется назначать при патологии ЖКТ, особенно в острый период (гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки) и при гиперчувствительности.

Отхаркивающие препараты прямого действия (резорбтивного)

Натрия бензоат, калия йодид, натрия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат, корень алтея, корень солодки, побеги багульника болотного (Таблица 9.4).

Механизм действия

После приема во внутрь выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулирует секрецию бронхиальных желез, и тем самым вызывают разжижение мокроты

Йодиды и ряд растительных препаратов (тимьян, росьянка, корень алтея, корень солодки, побеги багульника и др.) оказывают также прямое действие на секреторные бронхиальные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и увеличивая ее объем.

Значительное увеличение объема мокроты отмечается и при применении йодидов (йодида калия, йодида натрия, йодированного глицерола). Йодиды обладают также и муколитическим действием, разрушая пептидные связи геля мокроты. Использование этих препаратов ограничено в педиатрии, при гипертиреозе, индивидуальной непереносимости, беременности и кормлении. Необходимо иметь в виду, что отхаркивающий эффект йодидов наблюдается лишь при назначении их в дозах, близких к непереносимым, что всегда опасно, особенно в детской практике. Кроме того, они имеют неприятный вкус (исключение - йодированный глицерол, но и эффект у него крайне незначительный). Препараты натрия гидрокарбоната оправданы к применению только у больных страдающих аллергией.

Отхаркивающие средства растительного происхождения широко применяются при влажном продуктивном кашле. Это препараты алтея, аниса, ба-

гульника, девясила, душицы, ипекакуаны, росянки, подорожника, солодки, сосновых почек, фиалки, тимьяна, термопсиса. Лекарственные формы: отвары, настои, чай, таблетки (Таблица 9.5).

Таблица 9.5

Лекарственные средства на основе растительного сырья.

Готовые формы	Действующие начала
Таблетки от кашля	Термопсис и гидрохлорид натрия
Мукалтин	Алтейный корень
Глицерам	Солодка
Бронхикум сироп	на основе меда, тимьяна, шиповника, корня пимпеллы, первоцвета и гринделии
Эвкабал сироп	на основе подорожника и тимьяна
Бронхикум капли	на основе тимьяна, мыльнянки, коры квебрахо и ментола
Эвкабал капли	на основе росянки и тимьяна
Бронхолитин	Глауцин, эфедрин, лимонная кислота, масло базилика
Бронхосан	Ментол, масло фенхеля, анисы, душицы, мяты, эвкалипта, бромгексина
Гексапневмин	Эвкалипт, фолкодин, парацетамол
Грудной сбор №1	Алтей, душица, мать и мачеха
Грудной сбор №2	Мать и мачеха, подорожник, солодка
Грудной сбор №3	Шалфей, анис, сосновые почки, алтей, солодка, фенхель
Грудной эликсир	Экстракт солодки, анисовое масло, аммиак
Доктор Мом	Экстракт солодки, базилика, девясила, алоэ и др.
Колдрекс	Терпингидрат, парацетамол, аскорбиновая кислота
Ликорин	Солодка
Пектуссин	Мята, эвкалипт
Пертуссин	Багульник, чабрец
Термопсис	Листья термопсиса
Туссин	Гвайфеназин

Эффективным фитопрепаратом является **бронхикум** (капли и эликсир), в состав которого входит настойка травы гринделии, корня первоцвета, коры квебрахо, тимьяна.

Механизм действия

Бронхикум усиливает секрецию бронхиальных желез с уменьшением вязкости секрета и отека слизистой оболочки бронхов, растворяет слизь.

Дозировка

Детям младшего возраста эликсир назначают по 0,5-1,0 чайной ложки 2-3 раза в день, старшего возраста - по 1 чайной ложке каждые 2-34 (до 6 раз в

день). Бронхикум-капли - детям младше 6 лет - до 15 капель с горячим чаем 3-5 раз в сутки, от 6 до 14 лет - по 20 капель 3-5 раз в сутки.

Секреторолитики.

Муколитики – изменяют физические и химические свойства мокроты, что ведет к её разжижению.

Мукорегуляторы – изменяют соотношение жидкой (увеличивают) и плотной частей мокроты (уменьшают), стимулируют синтез лизоцима железистым эпителием и образование сурфактанта в легких. Действие мукорегуляторов проявляется через 36-60 часов.

Современные фармакотерапевтические препараты обладают разнонаправленным как мукорегуляторным (улучшение регенерации слизистых дыхательных путей), так и муколитическим (уменьшение патологической вязкости слизи) действием, что определяет нередко универсальные показания к их применению при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях.

Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются муколитики.

Классификация

➤ протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, дезоксирибонуклеаза.

➤ синтетические препараты: ацетилцистеин (АЦЦ), карбоцистеин, N-ацетилцистеин (флуимуцил), бромгексин (бисольван), амброксол (амброгексал, ласольван), дорназе (пульмозим) и др.

Они хорошо разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи.

Муколитическое действие протеолитических ферментов основано на разрыве пептидных связей молекул белков бронхиального секрета.

Бромгексин

Синонимы: бисольвон, сольвин, флегамин.

Амброксол

Синонимы: амбробене, амбросан, лазолван.

Механизм действия

Деполимеризации мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты, что приводит к её разжижению. Стимуляция синтеза легочного сурфактанта.

Фармакологические эффекты

➤ Уменьшают вязкость мокроты
➤ Увеличивают секрецию слизи
➤ Облегчают проникновению тетрациклинов и сульфаниламидов в слизистую бронхов

➤ Стимулируют серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов
➤ Увеличивают содержание слизистого секрета
➤ Обладают секретолитическим действием
➤ Уменьшают вязкость мокроты за счет активации гидролизующих ферментов

- Обладают секретомоторным действием - увеличивают движение ресничек мерцательного эпителия, повышая мукоцилиарный клиренс.
- Стимулируют образование эндогенного сурфактанта.

Фармакокинетика

При приеме внутрь через 30 минут практически полностью всасываются - до 99%. В печени бромгексин превращается в активное соединение амброксол. Связывание с белками плазмы крови высокое (80-90%). Он хорошо проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в ткани и жидкости, в частности в ликвор, грудное молоко. Метаболизм в печени в виде соединений с глюкокуроновой кислотой и выводится почками. $T_{1/2}$ – 1 час.

Показания

Бронхит, пневмония, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь, респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей и новорожденных.

Бромгексин и амброксол обладают способностью стимулировать выработку эндогенного легочного сурфактанта (антиателектатического фактора). Последний обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает "скольжение" бронхолегочного секрета по эпителию слизистой бронхов. Снижение вязкости слизи и улучшение ее скольжения облегчает выделение мокроты из дыхательных путей.

Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает использование таких препаратов как амброксол в неонатологической практике и у детей первых недель жизни.

Побочные эффекты

- ❖ Диспептические расстройства
- ❖ Обострения язвенной болезни,
- ❖ Аллергические реакции,
- ❖ Ангионевротические отек
- ❖ При в/в введении чувство оцепенения, артериальной гипотензии, одышки, повышение температуры тела с ознобами

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность (1 триместр), грудное вскармливание.

Дозирование.

Дозировки представлены в таблицах 9.6, 9.7.

Курс лечения средними терапевтическими дозами обычно составляет 7-10 дней. Отличительная особенность препаратов этой группы - возможность их ингаляционного применения. Ингаляция растворов дает положительный эффект через 10-20 мин после приема и сохраняется в течение 6-8 ч. Нередко рекомендуется комбинированный прием препаратов (в ингаляциях и внутрь).

Препараты бромгексина

Препараты	Страна производитель	Форма выпуска	Режим дозирования
Флекоксин	Кипр	Таблетки 4 и 8 мг.	Детям до 2-х лет по 2мг, 3 раза в сутки.
Бромгексин	Германия	Таблетки 4 и 8 мг. Раствор внутрь 10мг/5мл. Ампулы для инъекций 8мг/4мл. Сироп 4мг/5 мл; 8мг/5мл.	
Бромгексин	Латвия	Таблетки 4 и 8 мг. Сироп 4мг/5 мл	Детям от 2-6 лет по 4мг, 3 раза в сутки.
Бромгексин	Германия	Драже 4 и 12 мг. Таблетки 8 мг.	
Бромгексин	США	Таблетки 8 мг.	Детям от 6 до 10 лет по 6-8мг, 3 раза в сутки.
Бромгексин	Дания	Таблетки 8 мг. Микстура 4мг/5 мл.	
Бромгексин	Россия	Таблетки 8 мг.	Детям старше 10 лет по 8мг, 3 раза в сутки.
Бромгексин - 4 Берлин-Хеми	Германия	Микстура 4мг/5мл.	
Бромгексин – 8 Берлин-Хеми	Германия	Драже 8 мг. Микстура 8мг/5 мл.	Взрослым по 8мг, 3 раза в сутки. Парентерально по 2 мг 2-3 раза в сутки.
Бромгексин Риво	Швейцария	Таблетки 4 и 8 мг.	
Бромоксин	Индия	Таблетки 8 мг. Раствор внутрь 4мг/5мл.	Парентерально по 2 мг 2-3 раза в сутки.
Бромгексин - 8 капли	Германия	Капли для приема внутрь 8мг/ 1мл.	
Бронхосан	Словакия	Капли внутрь и для ингаляций 8мг/мл.	Парентерально по 2 мг 2-3 раза в сутки.
Сольвин	Индия	Таблетки 8 мг. Эликсир 96мг/ 120мл.	
Флегамин	Польша	Таблетки 8 мг. Ампулы 4мг/2мл.	

Препараты амброксола

Препараты	Страна производитель	Форма выпуска	Режим дозирования
Амбробене	Германия	Таблетки 30 мг. Капсулы 75 мг. Раствор внутрь 7,5мг/1 мл. Сироп 5мг/5мл. Ампулы 15мг/2 мл.	Детям до 2-х лет по 7,5мг, 2 раза в сутки. Детям от 2-5 лет по 7,5мг, 2-3 раза в сутки.
Амбросан	Чехия	Таблетки 30 мг.	Детям от 5 до 12 лет по 15мг, 2-3 раза в сутки.
Лазолван	Германия	Таблетки 30 мг. Сироп 15мг/5мл. Ампулы 15мг/5 мл.	Детям от 5 до 12 лет по 15мг, 2-3 раза в сутки.
Медовент	Кипр	Таблетки 30 мг. Капсулы 75 мг. Эликсир 15мг/5мл.	Детям старше 12 лет и взрослым по 30мг, 2-3 раза в сутки.
Амброгексал	Германия	Таблетки 30 мг. Раствор внутрь 7,5мг/1 мл. Сироп 3мг/1мл.	Парентерально по 1,2-1,6мг/кг 2-3 раза в сутки.
Дефлегмин	Польша	Таблетки 30 мг.	В ингаляциях детям старше 5 лет 15-22,5 мг/1 раз в сутки
Халиксол		Таблетки 30 мг.	

Ацетилцистеин

Синонимы: АЦЦ.

Механизм действия

- Увеличивает объем мокроты.
- Разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов геля мокроты.
- Сохраняет активность при гнойной мокроте.
- Повышает синтез глутатиона, детоксицирующее и антиоксидантное действие
- Способствует безопасному выведению метаболита циклофосфана (акролеина).

Фармакокинетика

Препарат хорошо всасывается, биодоступность не более 10%. Связывание с белками плазмы около 50%. Период полувыведения – 1 час. В печени препарат превращается в активный метаболит цистеин. Выводится почками. Действие

начинается через 30-90 минут после введения и сохраняется 2-4 часа. Курс лечения 3-4 дня.

Показания

Затрудненное отделение мокроты (бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь), муковисцидоз легких, отиты, риниты, синуситы.

Побочные эффекты

- Неприятный запах препарата
- Аллергические реакции,
- Бронхоспазм
- Легочные геморрагии
- Изжога, тошнота, рвота
- Шум в ушах
- Носовые кровотечения

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, склонность к легочным кровотечениям. Заболевания печени, почек, надпочечников, беременность и кормление грудью.

Дозировки

Режимы дозирования представлены в таблице 9.8.

Таблица 9.8

Препараты ацетилцистеина

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
АЦЦ	Шипучие таблетки (100, 200, 600 мг.). Гранулы (100, 200 мг.). Ампулы (300мг в 3 мл.)	В возрасте до 2 лет по 50-100 мг. 1-2 раза в сутки, от 2 до 6 лет - 100-200 мг 2 раза в сутки,
Мукобене	Шипучие таблетки (100, 200, 600 мг). Гранулы (100, 200, 600 мг.)	старше 6 лет - по 200 мг 2-3 раза в сутки.
Мукомист	Раствор для ингаляций (200 мг в 1 мл.)	Взрослые 300 мг. 1-2 раза в сутки.
Флуимуцил	Шипучие таблетки, гранулы. Ампулы для инъекций, ингаляций	В ингаляциях: для внутробронхиальных инстиляций 300 мг взрослым,
Экзомюк	Гранулы 200 мг.	детям 150 мг. 1 раз в день.

Карбоцистеин

Синонимы: мукодин, мукопронт, бронкатар.

Механизм действия

Активируя сиаловую трансферазу, карбоцистеин, нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливая вязкость и эластичность слизи. Под действием препарата происходят регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры,

уменьшение количества бокаловидных клеток, а значит, и уменьшение количества вырабатываемой слизи. Восстанавливается секреция IgA, улучшается мукоцилиарный клиренс. Оказывает муколитическое действие. Разжижает патологически вязкую мокроту, активизирует моторную функцию мерцательного эпителия

Фармакокинетика

Максимальный эффект в сыворотке крови и в слизистой оболочке дыхательных путей достигается через 2 часа после приема внутрь и сохраняется в слизистой оболочке в течение 8 часов. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ около 3 часов. Полное выведение происходит через 3 суток с мочой, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Курс лечения 3-4 дня.

Показания

Заболевания дыхательной системы с обильным и вязким бронхиальным секретом. Воспалительные заболевания среднего уха и придаточных пазух носа. Подготовка больного к бронхоскопии или бронхографии.

Противопоказания

Гиперчувствительность, язвенные поражения ЖКТ, нарушение функции почек, острый гломерулонефрит, цистит, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, аллергические реакции.

Взаимодействия с другими препаратами

Обоюдно повышается эффективность глюкокортикоидной и антибактериальной терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Потенцирует бронхолитический эффект теofilлина. Активность карбоцистеина ослабляют противокашлевые и атропиноподобные средства.

Таблица 9.9

Препараты карбоцистеина

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
Бронкатар	Сироп (100мг/5мл.), Сироп (250мг/5мл.)	Детям от 1 мес до 2,5 лет по 50мг, 2 раза в сутки. Детям от 2,5-5 лет по 100мг, 2 раза в сутки. Детям от 5 до 14 лет по 200-250 мг, 2-3 раза в сутки. Взрослым в начале лечения 750мг 3 раза в день, после достижения эффекта по 750 мг. 2 раза в день. Курс лечения от 3-4 дней до 7-10 дней.
Дрилл	Жевательные таблетки 750 мг, Сироп 5% (250мг/5мл.)	
Карбоцистеин	Капсулы 375 мг, Сироп 2,5% (125мг/5мл.), Сироп 5% (250мг/5мл.)	
Мукодин	Капсулы 375 мг, Сироп 2,5% (125мг/5мл.), Сироп 5% (250мг/5мл.)	
Мукопронт	Капсулы 375 мг, Сироп (250мг/5мл.)	
Флювик	Сироп (100мг/5мл.)	

Мистаброн

Синоним: Месна

Механизм действия

Муколитическое вещество способствует разрыву дисульфидных связей протергликанов, что снижает вязкость трахеобронхиального секрета, а также придаточных пазух носа и наружного слухового прохода

Применяется в виде ингаляций и капельных вливаний в трахею.

Показания

В виде ингаляций применяется при остром и хроническом бронхите, эмфиземе и ателектазе легких, бронхоэктатической болезни, послеоперационная аспирационная пневмония. В виде назального аэрозоля – при рините.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Общая слабость. Бронхиальная астма без сгущения слизи в бронхиальном дереве.

Побочные эффекты

Диспептические расстройства. Гематурия. Аллергические реакции. Кашель, чувство жжения, боли за грудиной, бронхоспазм.

Взаимодействие

Аминогликозидные антибиотики снижают активность препарата.

Таблица 9.10

Препараты Месны

Препараты	Страна производитель	Форма выпуска	Режим дозирования
Уромитексан	Германия	Ампулы для инъекций 200мг/2мл., 400мг/4мл.	Индивидуальный, в зависимости от показаний, лекарственной формы и схемы лечения
Мистаброн	Польша	Ампулы для ингаляций 600 мг/3мл.	
Мукофлюид	Бельгия	Аэрозоль для интраназального применения 5г/100мл.	

Ферментные препараты

Трипсин, Химотрипсин, РНК-аза, ДНК-аза (Пульмозин)

Механизм действия

Данные препараты расщепляют молекулы белков и полипептидов. Трипсин действует только в пораженных тканях, в здоровых тканях данный фермент не активен. Данные препараты в основном уменьшают вязкоэластические свойства мокроты, разжижают гной.

Препараты наиболее часто водятся внутритрахеально, внутриbronхиально и внутримышечно. Назначают 1-2 раза в день в течение 3-4 дней.

Побочные эффекты

- Болезненность гиперемия в месте инъекции

- Аллергические реакции
- Раздражение слизистых, охриплость голоса (после ингаляций рекомендуется прополоскать горло)
- Легочные геморрагии

Особые указания

Одним из недостатков ацетилцистеинов (АЦЦ, карбоцистеина и флуимуцила) является их способность усиливать бронхоспазм. Поэтому использование этих препаратов в острый период бронхиальной астмы не показано.

При ингаляторных введениях данных ЛС, пациента необходимо тщательно готовить (антигистаминные препараты, β_2 - агонисты, возможно применение глюкокортикоидов).

Ацетилцистеин и ферментные препараты наиболее эффективны у больных с вязкоэластическими свойствами их мокроты.

Бромгексин и амброксол следует применять у пациентов с высокими адгезивными свойствами их мокроты.

Ацетилцистеин, бромгексин и амброксол неплохо зарекомендовали себя при хронических бронхитах, бронхоэктазах, муковисцидозе, других ферментопатиях, для которых характерно повышение вязкости и нередко гнойный или слизисто-гнойный характер мокроты.

Комбинированные ЛС

Эта группа лекарств, обычно отпускаемая без рецепта или прописываемая врачами, содержит два и более компонентов. Проблема с комбинированными лекарственными средствами, заключается в том, что как практикующие врачи, так и население, не обращают внимание на состав данных лекарственных препаратов. Однако, препараты содержат в своем составе такие компоненты как, парацетамол, теофиллин, эфедрин, что заставляет проводить коррекцию фармакотерапии.

1. Препараты с бронхолитическим эффектом – солутан (эфедрин), трисолвин (амброксол, гвайфенадин, теофеллин)
2. Препараты с жаропонижающим компонентом лорейн
3. Препараты с антибактериальным средством + жаропонижающим компонентом-парацетамол - гексапневмин.
4. Монопрепараты растительного происхождения геделикс (препарат плюща), туссамаг.
5. Муколитики+противоаллергический эффект бенадрил

Бронхосан, содержащий бромгексин и эфирные масла (анис, фенхель, душица обыкновенная, мята перечная, эвкалипт, ментол). Действие бромгексина, дополненное эфирными маслами лекарственных растений, традиционно использовавшимися и народной медицине для лечения детей, эффективно при заболеваниях, связанных преимущественно с раздражением нервных окончаний слизистых оболочек.

Кроме того, бронхосан обладает отхаркивающим, обезболивающим, противовоспалительным, тонизирующим, спазмолитическим действием. Повышает

двигательную и секреторную активность пищеварительных и потовых желез, расширяет сосуды сердца, головного мозга, легких, повышает аппетит, уменьшает тошноту, рвоту, усиливает перистальтику кишечника.

Бронхосан назначается внутрь 4 раза в сутки детям до 2 лет в дозе 5 капель, от 2 до 6 лет - 10 капель, смешивая с небольшим количеством жидкости. Для ингаляций возрастная доза препарата разбавляется дистиллированной водой в соотношении 1:1 и нагревается до температуры 37°C.

В настоящее время широко используется препарат **гвайфенезин**.

Он входит в такие средства, как колдрекс-бронхо, робитуссин - микстура от кашля, туссин (комбинированный препарат, включающий наряду с гвайфенезином карамель, глицерин, лимонную кислоту, бензоат натрия, кукурузный сироп) и ряд других широко рекламируемых безрецептурных противокашлевых средств.

По своему действию гвайфенезин занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами.

Действие гвайфенезина основано на

- снижении поверхностного натяжения и прилипания мокроты к слизистой бронхов;
- снижении ее вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи;
- способность увеличивать секрецию слизи (хотя и менее вязкую) сближает гвайфенезин с отхаркивающими препаратами.

Побочных действий у гвайфенезина не отмечено, но и нет достоверных данных о его эффективности.

Доза гвайфенезина обычно составляет от 100 до 200 мг на прием каждые 4 часа. Гвайфенезин может быть использован у детей старше 3 лет.

Указанные препараты облегчают кашель при бронхоспазме, проявлениях респираторной вирусной (например, ринит) или бактериальной инфекции. Но, необходимо применять их строго по соответствующим показаниям.

Выбор препаратов в зависимости от характера кашля, сопутствующей патологии и возрастной группы:

- Для облегчения кашля, связанного с явлениями острой инфекции верхних отделов дыхательных путей, показаны таблетки или сиропы с обволакивающим периферическим действием или их сочетание с ненаркотическими препаратами центрального действия.
- При остром ларингите, трахеите, бронхите и пневмонии для усиления бронхиальной секреции и разжижения вязкой мокроты наиболее эффективно использование увлажнения дыхательных путей. Если оно неэффективно, в лечение добавляют отхаркивающие препараты и/или муколитики.
- Муколитики являются препаратами выбора при наличии вязкой, слизистозной или гнойной мокроты и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз, дефицит альфа1-антитрипсина).

- При кашле у больного с явлениями бронхоспазма целесообразно назначение наряду с увлажнением и отхаркивающими препаратами бронхолитиков, противоаллергических и противовоспалительных препаратов, но не показаны противокашлевые препараты центрального действия и муколитики типа ацетилцистеина.
- У детей раннего возраста, с выраженным рвотным рефлексом, с высоким риском аспирации, противопоказаны отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета и усиливающие рвотный и кашлевой рефлексы. Для целенаправленного подавления непродуктивного кашля, например при коклюше, возможно использование противокашлевых ненаркотических средств центрального действия.
- У некоторых больных ОРВИ протекают с явлениями обструкции дыхательных путей. В этом случае перед приемом муколитиков рекомендуется ингаляция бронхолитика с помощью небулайзера или дозированного ингалятора. У детей раннего возраста могут быть использованы спейсер или маска. При выраженном бронхоспазме бывает полезным применение эуфиллина, таблетированных бета₂-агонистов.
- Антигистаминные препараты не рекомендуется применять при лечении кашля у детей, особенно раннего возраста, так как их "высушивающее" действие на слизистую бронхов усиливает непродуктивный кашель, вызываемый и без того вязким характером секрета.
- У детей не применяются противоотечные средства (деконгестанты), используемые при остром рините и кашле у взрослых.
- Бронхолитики (эуфиллин, теофиллин) показаны, если кашель ассоциирован с бронхоспазмом.
- Рекомендуется сочетать муколитическую терапию с методиками, способствующими эвакуации мокроты.

Эффективность применяемой муколитической терапии оценивается по характеру и частоте кашля, уменьшению хрипов в легких, улучшению вентиляции. Таким образом, большое количество препаратов и методов лечения позволяет варьировать их назначение в зависимости от характера патологического процесса и индивидуальных особенностей больного.

Глава 10.

Клиническая фармакология лекарственных средств, используемых для купирования приступов бронхообструкции и бронхоспазма.

История применения данной группы препаратов насчитывает около 100 лет. Первым таким препаратом стал **адреналин**, который первоначально назначался в виде инъекций, а с 1940–х годов путем ингаляций. Несмотря на сравнительно высокую эффективность (инъекции адреналина до сих пор используются для лечения анафилактического шока и угрожающей жизни бронхообструкции), этот препарат обладал большим количеством нежелательных побочных реакций, в основном связанных с чрезмерной симпатической стимуляцией сердечно–сосудистой системы и проаритмогенным действием.

Поэтому дальнейшая разработка новых бронходилататоров проводилась в двух направлениях. Создание более стабильных препаратов, обладающих высокой селективностью в отношении Я₂-подтипа адренорецепторов (тербуталин, сальбутамол) и большей продолжительностью действия (формотерол и сальметерол). А также поиск лекарственных средств имеющих иной механизм действия (ипратропия бромид, теофиллины) (Таблица 10.1).

Таблица 10.1

Классификация бронходилататоров

Агонисты Я - адренорецепторов.					
<i>Короткодействующие</i>					
Неселективные ЛС (Я _{1,2})	Изопреналин (Изадрин)				
Селективные ЛС (Я ₂)	Сальбутамол (Вентолин)	Фенотерол (Беротек)	Тербуталин (Бриканил)	Орципреналин (Алупент, астмопент)	
<i>Пролонгированные</i>					
Селективные ЛС (Я ₂)	Формотерол (Форадил)	Сальметерол (Серевент)	Кленбутерол (Спиропент)		
М – холиноблокаторы.					
<i>Короткодействующие</i>	Ипратропия бромид (Атровент)	Тривентол (Трувент)	Окситропия бромид (Оксивент)		
<i>Пролонгированные</i>	Тиотропия бромид (Спирива)				
Препараты теофиллина.					
<i>Препараты короткого действия</i>	Эуфиллин				
<i>Пролонгированные</i>					
I – поколение	Ретафил	Теотард	Теопек	Тео-Дур	Эуфиллин CR
	Дурофиллин	Вентакс	Теоград	Теостат	Эуфилонг
II - поколение	Тео-24	Унифил	Дилатран AP	Эуфилонг	Филоконтин

10.1 Я – АДРЕНОМИМЕТИКИ.

Механизм действия.

Фармакологические эффекты препаратов этой группы опосредованы через стимуляцию Y_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа широко распространены в бронхах, а также на поверхности тучных клеток и эозинофилов. В легких плотность Y_2 -адренорецепторов увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

При присоединении молекулы агониста к Y_2 -адренорецептору происходит изменение конформации рецептора. Активированный рецептор взаимодействует с регуляторным G-протеином. В результате этого активизируется фермент аденилатциклаза, который способствует синтезу и увеличению внутриклеточной концентрации ц.АМФ. Основными эффектами накопления в клетке ц.АМФ являются активация протеинкиназы А (активация процессов транскрипции ДНК) и снижение внутриклеточной концентрации Ca^{++} , что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Кроме того, накопление ц.АМФ способствует переходу рецептора в неактивное состояние.

При чрезвычайно интенсивной стимуляции чувствительность Y_2 -адренорецепторов уменьшается (десенситизация). Причиной кратковременной десенситизации является разобщение рецептора с G-протеином и аденилатциклазой. При сохранении избыточной стимуляции происходит уменьшение числа рецепторов на поверхности клетки («down»-регуляция). Эти явления ограничивают частоту применения Y_2 -агонистов и объясняют наблюдающееся у ряда больных снижение эффективности лечения.

Фармакокинетика

Фармакокинетика Y_2 -адреностимуляторов зависит от пути их введения. При пероральном приеме лучше всасываются сальметерол и салбутамол (80–85%), несколько хуже – формотерол (65%) и тербуталин (25–80%).

Препараты этой группы подвергаются пресистемному метаболизму при первом прохождении печени, поэтому биодоступность пероральных форм Y_2 -агонистов остается сравнительно низкой. Некоторые из метаболитов обладают фармакологической активностью. В частности, главный метаболит сальметерола по своей активности в 3–4 раза превосходит сам препарат, однако длительность его действия составляет менее 20 мин.

При ингаляционном пути введения биодоступность Y_2 -агонистов также уменьшается. Это происходит из-за того, часть аэрозоля адсорбируется в полости рта или покидает дыхательные пути с выдыхаемым воздухом, в связи с этим определенное количество препарата не достигает бронхов. Биодоступность при этом варьирует в зависимости от типа используемого ингалятора. При применении дозированного аэрозоля около 20% от дозы достигает легких, при вдыхании сухой пудры (дискхалер, турбохалер) – до 30% от дозы, а при использовании небулайзера – в среднем 5–7%. Поэтому терапевтически эквивалентные дозы салбутамола при использовании дозированного ингалятора и небулайзера составляют 200 и 2500 мкг соответственно. Кроме того, при применении салбутамола через небулайзер препарат быстро поступает в кровь, достигая максимальной концентрации уже через 10 мин после ингаляции. Это

приводит к увеличению бронхолитического эффекта при тяжелой бронхообструкции, когда мелкие бронхи заполнены мокротой и проникновение в них аэрозоля бывает невозможным.

Препараты этой группы слабо связываются с белками плазмы крови (14–25%), исключение составляет формотерол – 61–65%. Клинико-фармакологическая характеристика рассматриваемых препаратов приведена в таблице 10.2.

Фармакологическая и клиническая характеристика некоторых β_2-адреностимуляторов			
Параметр ЛС	Сальбутамол	Формотерол	Сальметерол
Селективность, по отношению к β_1 -адренорецепторам	Достаточно высокая	Высокая	Очень высокая
Аффинность, по отношению к β_2 -адренорецепторам	Высокая	Высокая	Высокая
Начало бронхолитического действия, мин	<4	>6	30
Максимум бронхолитического действия	30 мин	2ч	2-4ч
Продолжительность бронхолитического действия, ч	4-6	8-10	12
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная	Высокая

По продолжительности действия агонисты β_2 -адренорецепторов можно расположить в следующем порядке: сальметерол > формотерол > сальбутамол > тербуталин > фенотерол.

Продолжительность действия β_2 -агонистов напрямую связана с размером молекулы и ее химическими свойствами. В частности, молекула сальбутамола имеет небольшую длину (11 ангстрем) и гидрофильные свойства. Благодаря этому препарат легко растворяется в жидкости, покрывающей эпителий бронхов и в течение нескольких минут связывается с рецепторами, что объясняет быстрое начало действия. Однако из-за высокой гидрофильности сальбутамол сравнительно быстро «вымывается» из зоны рецептора и продолжительность его действия не превышает 4–6 ч.

Формотерол является умеренно липофильным препаратом. Это позволяет ему быстро взаимодействовать с рецептором и оказывать эффект через несколько минут с длительностью действия до 12 ч. Формотерол обладает дозозависимой продолжительностью бронхолитического действия.

Длительно действующий препарат сальметерол представляет собой длинную (25 ангстрем) молекулу, которая по липофильности в 10000 раз превосходит сальбутамол. Благодаря высокой липофильности сальметерол практически не задерживается в жидкости на поверхности дыхательных путей и менее чем через 1 мин депонируется в мембране клетки, а эффект реализуется спустя

30 минут. Связь сальметерола с рецептором является обратимой и неконкурентной. Продолжительность действия препарата не зависит от дозы и составляет > 12 часов.

Нежелательные реакции.

Обычно возникают при передозировке, либо при индивидуальной чувствительности пациентов и являются следствием возбуждения $\text{Y}_{1,2}$ - адренорецепторов.

Основной проблемой безопасности лечения агонистами Y_2 -адренорецепторов является их воздействие на сердечно-сосудистую систему, в результате чего развивается:

- Тахикардия;
- Аритмия;
- Нарушение кровоснабжения миокарда;
- Сердечная недостаточность.

Изопреналин обладает меньшей селективностью в отношении Y_2 -адренорецепторов, чем салбутамол и тербуталин, поэтому при его применении часто возникает тахикардия и аритмии. Следует иметь в виду, что при беременности тахикардия проявляется у матери и плода.

Из других нежелательных побочных эффектов отмечают:

Со стороны ЦНС - дистальный тремор, нервное напряжение, тревожность, головная боль, головокружение, возбуждение, нарушения сна, судороги.

Со стороны ЖКТ - тошнота, рвота, сухость во рту, анорексия, диарея.

Аллергические реакции (крапивница, эритема, отек лица), ангионевротический отек, парадоксальный бронхоспазм.

Прочие - задержка мочи, потливость, гиперемия кожи лица, гипергликемия, увеличение содержания в крови свободных жирных кислот, гипокалиемия, развитие психической и физической лекарственной зависимости.

Передозировка.

Симптомы: тошнота, рвота, повышенная возбудимость, тахикардия, трепетание желудочков, гипоксемия, ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, мышечный тремор, головная боль, галлюцинации.

Лечение: симптоматическая терапия; вводят кардиоселективные бета-адреноблокаторы. При передозировке таблетированных форм препарата дополнительно проводят промывание желудка.

Контроль за безопасностью лечения должен включать в себя исследования ЭКГ (продолжительность интервала QT не должна увеличиваться >15%) и уровня калия сыворотки крови, особенно у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и у лиц, впервые принимающих Y_2 -агонисты.

Вместе с тем неоправданной является тактика тех врачей, которые стремятся ограничить использование Y_2 -агонистов 3–4 ингаляциями в день. В случае тяжелого удушья больной может принимать до 5 доз салбутамола через спейсер одновременно.

Лекарственные взаимодействия.

Синергидной является комбинация β_2 -агонистов с эуфиллином и глюкокортикоидами, но одновременно с этим потенцируются нежелательные побочные эффекты (в частности гипокалиемия).

Нельзя сочетать рассматриваемые препараты с сердечными гликозидами – повышается опасность интоксикации; с наркотическими средствами – риск возникновения аритмий; гипогликемизирующими средствами – происходит снижение их эффективности. При одновременном назначении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками повышается риск гипокалиемии.

С осторожностью применять с ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами.

Бронходилатирующее действие усиливается М-холиноблокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов.

Клиническое применение.

При лечении БА β_2 -агонисты короткого действия являются препаратами симптоматической терапии для оказания скорой помощи. В таблице 10.3 представлены уровни доказательности различных рекомендаций по использованию β_2 -адреномиметиков при приступах бронхиальной астмы.

Таблица 10.3

Уровень доказательности использования агонистов при приступах бронхиальной астмы

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
А	При приступах бронхиальной астмы ингаляционное назначение β_2 -агонистов более предпочтительное, чем внутривенное. Комбинация β_2 -агонистов и М – холинолитиков более эффективна, чем применение этих средств по отдельности. Назначение β_2 -агонистов в виде дозированных аэрозолей со спейсером и небулайзером демонстрирует одинаковую эффективность.
В	Частые ингаляции β_2 -агонистов более эффективны, чем их назначение через длительные интервалы времени в одинаковой суммарной дозе.
С	Адреналин может применяться в некоторых случаях тяжелых обострений бронхиальной астмы еще до назначения большого β_2 -агонистов. Комбинация внутривенных инъекций магнесии с ингаляциями β_2 -агонистов более эффективна, чем назначение только β_2 -агонистов.

Эти препараты не должны использоваться для базисной терапии БА, так как они не обладают противовоспалительным действием. Аналогичная роль от-

водится этим препаратам при лечении ХОБЛ (Таблица 10.4). Напротив, Я₂-агонисты длительного действия (в сочетании с глюкокортикостероидами) входят в состав базисной терапии БА. Так, уже при умеренном течении БА рекомендуется назначение Я₂-адреностимуляторов длительного действия, наряду с глюкокортикостероидами, что позволяет улучшить контроль за течением заболевания и повышает качество жизни больных.

Таблица 10.4

Рекомендации по применению Я₂-агонистов при стабильном течении бронхиальной астмы

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
А	<p>Я₂-агонисты короткого действия не должны рекомендоваться для применения в качестве базисной терапии астмы.</p> <p>Наличие у больного потребности в ежедневном приеме Я₂-агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии.</p> <p>На фоне применения Я₂-агонистов длительного действия должен быть продолжен прием Я₂-агонистов короткого действия для контроля за симптомами бронхиальной астмы.</p> <p>Применение сальметерола 2 раза в день более эффективно, чем использование препаратов короткого действия 4 раза в течение дня.</p>
В	<p>Не рекомендуется применять Я₂-агонисты длительного действия для купирования острых приступов астмы и применять эти лекарственные средства в отсутствие противовоспалительной терапии.</p>
С	<p>Пероральные Я₂-агонисты следует рассматривать, как препараты второго ряда по отношению к ингаляционным бронхолитикам.</p>

Все большая роль отводится Я₂-агонистам длительного действия при лечении ХОБЛ. Уровень доказательности рекомендаций по применению Я₂-агонистов при лечении ХОБЛ отражен в таблице 10.5.

Для купирования приступов удушья можно применять селективные средства короткого действия или формотерол, а выбор способа доставки (небулайзер или дозированный аэрозоль) зависит только от способности пациента правильно пользоваться ингалятором.

По силе и скорости наступления бронхолитического эффекта при обострениях Я₂-агонисты значительно превосходят теofilлин. Однако, внутривенное назначение Я₂-адреностимуляторов или адреналина показано только при угрожающих жизни ситуациях.

Рекомендации по применению Я₂-агонистов при лечении ХОБЛ

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
А	<p>Я₂-агонисты эффективны при лечении обострений ХОБЛ и могут применяться для контроля за симптомами ХОБЛ при стабильном течении заболевания в виде монотерапии или в комбинации с ипратропиумом или теофиллином.</p> <p>Назначение Я₂-агонистов в виде дозированных аэрозолей со спейсером и через небулайзер при лечении ХОБЛ демонстрирует одинаковую эффективность.</p> <p>Я₂-агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс у больных с ХОБЛ.</p>
В	<p>Для улучшения качества жизни у больных с ХОБЛ могут применяться пролонгированные Я₂-агонисты.</p>
С	<p>Комбинация Я₂-агонистов и М-холинолитиков более эффективна, чем применение данных препаратов при терапии ХОБЛ стабильного течения, но не приносит дополнительных преимуществ при лечении обострений.</p>

Основными способами контроля за эффективностью бронхолитической терапии являются исследование функции внешнего дыхания (показатели «поток-объем») или проведение пикфлоуметрии.

Следует помнить, что у больных ХОБЛ Я₂-агонисты способны уменьшать выраженность одышки и улучшать качество жизни, но при этом не оказывают значимого влияния на показатели внешнего дыхания. С другой стороны потребность в ингаляциях Я₂-агонистов короткого действия является критерием тяжести состояния больного, на который можно ориентироваться при выборе базисной терапии БА.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность;
- Глаукома;
- Декомпенсированный сахарный диабет;
- Тиреотоксикоз;
- Сердечно-сосудистые заболевания, миокардит;
- Печеночная и/или почечная недостаточность.

Таблица 10.6				
Должные значения пикфлоуметрии РЕФ (л/мин)*				
	<i>Возраст (лет)</i>			
Рост (см)	Мальчики		Девочки	
	5-14	15 и стар- ше	5-14	15 и старше
100	24		39	
105	51		65	
110	77		92	
115	104		118	
120	130		145	
125	156		171	
130	183		197	
135	209		224	
140	236	414	250	348
145	262	423	276	355
150	289	432	303	360
155	440	329	366	366
160	488	356	371	371
165	368	456	382	376
170	394	463	408	381
175	421	469	435	385
180		479		390
185		482		394
190		488		398

* (По Godfrey S.,Kamburoff Pl., Nairn J.R. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. Brit.J.Dis.Chest, 1970; 64:15).

Сальбутамол

Синоним: Аллопрол, вентолин, вентодиск, сальгин, сальбувент.

Бронхорасширяющий эффект сальбутамола наступает через 4-5 минут. Действие препарата постепенно возрастает до своего максимума к 40-60 минуте. Период полувыведения 3-4 часа, а продолжительность действия составляет 4-6 часов.

Дозировка

Взрослые

Внутрь: 2-4 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости возможно повышенные дозы до 8 мг 4 раза в сутки.

Ингаляционно: аэрозоль-дозатор (при каждом нажатии дозирующего клапана распыляется 0,1 мг). Для профилактики, взрослые – 0,1-0,2 мг (1-2 ингаляции), 4 раза, равномерно, на протяжении суток;

Профилактика приступа астмы физического напряжения или связанного с воздействием аллергена: 0,2 мг за 15-30 мин до воздействия провоцирующего фактора. Не допускается прием более 12 ингаляций в сутки.

Порошок для ингаляций: вводят при помощи дискового ингалятора (циклохалера). Для купирования приступа - однократно; для предотвращения бронхоспазма - 3-4 раз в сутки. Разовая доза - 200-400 мкг. Суточная доза - 800-1000 мкг; при необходимости доза может быть увеличена до 1200-1600 мкг.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой - 400 мкг.

При тяжелом приступе возможно введение ингаляционного раствора с использованием различных конструкций небулайзеров в течение 5-15 мин: начальная доза – 2,5-5 мг 4 раза в сутки. При астматическом статусе доза может быть увеличена до 40 мг/сут.

В/в капельно: 2,5-5 мг (1-2 ампулы) растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Скорость в/в капельного введения - 20-40 кап/мин, зависит от переносимости препарата (пульс не должен быть чаще 120 в 1 мин). Далее проводится поддерживающая терапия приемом внутрь по 2-4 мг 4-5 раз в сутки.

Дети

Ингаляционные формы: дети - до 0,1-0,2 мг 4 раза в сутки. Купирование приступа – 0,1-0,2 мг для детей и взрослых.

Таблетированные формы: 2-7 лет - 1-2 мг 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - 2 мг 3-4 раза в сутки, максимальная доза - 24 мг/сут; дети старше 12 лет в дозе 2-4 мг. 3-4 раза в день. В целях ежедневной терапии - по 200 мкг три - четыре раза в день по потребности.

Детям, для снятия приступа бронхоспазма: разовая доза - 200 мкг; для профилактики - 200 мкг/сут; кратность введения - 3-4 раза. Для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой - 200 мкг, перед предполагаемой физической нагрузкой. При возникновении неприятных ощущений во рту и першения в горле, после ингаляции следует прополоскать рот водой.

Форма выпуска

Таблетки по 0,002 г. и 0,004 г.

Сироп 1мл - 0,0004 г.

Дозированный аэрозоль 1 доза 0,0001 г.

Порошок для ингаляций в дисках 1 доза – 0,0002 г. или 0,0004. Величина каждой дозы указана в центре диска: "Вентодиск 200 мкг" (светло-голубые) и "Вентодиск 400 мкг" (темно-голубые).

Для небулайзерной терапии используются небулы вентолина по 2,5 мл, содержащие 2,5 мг салбутамола сульфата в физиологическом растворе.

Фенотерол

Синонимы: Беротек Н, арутерол.

Бронхолитический эффект наступает через 3-4 минуты и достигает максимума действия к 45 минуте. Период полувыведения 3-4 часа, а продолжительность действия фенотерола составляет 5-6 часов.

Дозировка

Взрослые

Ингаляционно: для купирования острого приступа удушья взрослым - 0.2 мг; для профилактики приступов удушья - 0.2 мг 3 раза в день. Если одна ингаляция не снимает приступа удушья, то через 5 мин ее можно повторить. Следующее назначение возможно не ранее, чем через 3 ч.

С помощью небулайзера - по 0,5-1,5 мл раствора фенотерола в физиологическом растворе в течение 5-10 минут. Если улучшение не наступает, проводят повторные ингаляции той же дозы препарата каждые 20 минут.

Дети

Ингаляционно: для купирования острого приступа удушья детям старше 6 лет - 0,2 мг; для профилактики приступов удушья - 0,2 мг, детям школьного возраста - 2 раза в день, детям 4-6 лет - 0,1 мг 4 раза в день.

С помощью небулайзера - по 0,5-1,0 мл раствора фенотерола в физиологическом растворе в течение 5-10 минут. Если улучшение не наступает, проводят повторные ингаляции той же дозы препарата каждые 20 минут.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль (1 доза препарата содержит 0,1 мг или 0,2 мг активного вещества).

Порошок для ингаляций 0,2 мг в капсулах.

Сальметерол

Синонимы: Серевент.

Селективный агонист бета2-адренорецепторов длительного действия. У больных с обратимой обструкцией дыхательных путей вызывает длительное (до 12 ч) расширение бронхов. Не предназначен для купирования симптомов бронхиальной астмы.

Дозировка

Взрослые

Ингаляционно: взрослым - по 50 мкг 2 раза в сутки; при необходимости дозу можно увеличить до 100 мкг 2 раза в сутки. Профилактика бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой или воздействием аллергена: 50 мкг не менее чем за 30-60 мин до предполагаемой нагрузки.

Дети

Детям старше 4 лет - 25-50 мкг 2 раза в сутки.

Форма выпуска

Серевент выпускается в виде двух систем доставки препарата в легкие - Серевент дозированный аэрозольный ингалятор и Серевент Ротадиск в виде сухого порошка и специального устройства дискхалера для ингаляций (не требует координации дыхания во время ингаляции, удобен для детей, пожилых людей).

Ротадиски Серевент - активный ингалянт находится в 4-х упаковках (блистерах) из двойной фольги, симметрично расположенных на диске, и содержащих по 50 мкг сальметерола и лактозы.

Ингалятор Серевент - дозирующий ингалятор, подающий под давлением по 25 мкг сальметерола при каждом приведении его в действие. Каждый ингалятор рассчитан на подачу 60 или 120 доз.

Формотерол

Синоним: Форадил, оксис

Селективный бета-адреностимулятор по отношению к бета₂-рецепторам гладкой мускулатуры бронхов. Начало бронхолитического действия - через 1-3 мин после ингаляции, продолжительность эффекта - 12 ч.

Дозировка

Взрослые

Форадил ингаляторно - при бронхоспазме однократный вдох 12 мкг, при необходимости - повторный вдох через 1 мин (последующие 2 вдоха могут быть сделаны не менее, чем через 30 мин). Максимальная рекомендуемая суточная доза - 96 мкг (8 вдохов). Профилактика возникновения приступов удушья: 12 мкг (1 вдох) 2 раза в день, утром и вечером; в тяжелых случаях - 2 вдоха утром и вечером.

Профилактика бронхоспазма, вызванного аллергеном или физической нагрузкой: 1-2 вдоха по 12 мкг за 15 мин до провокации.

Оксис турбухалер: взрослым - 4,5-9 мкг 1-2 раза/сут (утром и/или на ночь). Вечернюю дозу можно принимать для предотвращения ночных приступов. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 18 мкг. Максимальная суточная доза - 36 мкг.

Дети

Детям старше 5 лет - 12 мкг 2 раза в сутки. Капсулу следует вынимать из упаковки непосредственно перед ингаляцией.

Форма выпуска.

Выпускается в виде аэрозоля 1 доза содержит 12 мкг препарата. Капсулы по 20, 40, 80 мкг.

10.2 ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Механизм действия.

Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, препараты являются его конкурентными антагонистами. Блокируют мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов) и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию, уменьшают секрецию бронхиальных и пищеварительных желез и слизистой оболочки носа. Эффективно предупреждают сужение бронхов, возникающее в результате вдыхания сигаретного дыма, холодного воздуха, действия различных бронхоспазмизирующих веществ, а также устраняют спазм бронхов, связанный с влиянием блуждающих нервов. При ингаляционном применении практически не оказывают резорбтивного действия - для развития тахикардии

необходимо вдыхание около 500 доз, при этом лишь 10% достигает мелких бронхов и альвеол, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается.

Бронходилатирующий эффект развивается через 5-15 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается до 3-4 ч (иногда - до 6-8 ч).

Фармакокинетика.

Биодоступность препаратов при назначении внутрь - 5-10%. При ингаляционном пути введения характерна крайне низкая абсорбция со слизистых дыхательных путей. Концентрация активного вещества в плазме находится на нижней границе определения, измерить ее возможно лишь при применении высоких доз активного вещества. Кумуляции активных веществ не обнаружены. Выводится ЛС преимущественно через кишечник. Около 25% от введенной дозы выделяется в неизменной форме, остальная часть в виде многочисленных метаболитов.

Лекарственные взаимодействия.

Усиливают бронхолитический эффект бета-адреностимуляторов и производных ксантина (теофиллин). Совместимы с глюкокортикоидами.

Антихолинергический эффект усиливается противопаркинсоническими средствами, хинидином, трициклическими антидепрессантами.

При одновременном применении с другими антихолинергическими средствами - аддитивное действие

Клиническое применение.

ХОБЛ (с эмфиземой или без нее); бронхиальная астма (легкой и средней степени тяжести), особенно с сопутствующими заболеваниями ССС; бронхоспазм при хирургических операциях, на фоне простудных заболеваний, пробы на обратимость бронхообструкции; для подготовки дыхательных путей перед введением в аэрозолях антибиотиков, муколитических средств, ГКС, кромоглициевой кислоты.

Не рекомендуется для экстренного купирования приступа удушья (бронхолитический эффект развивается позднее, чем у бета-адреностимуляторов).

Действенность препарата ипратропиума бромид у больных с бронхиальной астмой была доказана в мета – анализе 10-ти рандомизированных, двойных - слепых, плацебо контролируемых исследованиях на взрослых пациентах. По данным анализа ипратропиум бромид ассоциировался с достоверным улучшением легочной функции (размер эффекта = 0,38, 95% ДИ: 0,27-0,48) и уменьшением госпитализаций на 27%. В другом крупном двойном слепом рандомизированном, проспективном исследовании на 180 взрослых пациентах с тяжелыми приступами бронхиальной астмы, сравнивались протоколы многократного введения ипратропиума бромид и сальбутамол в отделениях неотложной помощи. Было доказано достоверное улучшение легочной функции, и большое увеличение ПСВ (PEF) в общей сложности на 20,5% (95% ДИ: 2,6-38,4%) и меньший на 49% риск госпитализаций (относительный риск RR – 0,51; 95% ДИ: 0,31-0,81).

Эффективность ипратропиума бромид при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) оценивалась в рандомизированном, двойном слепом,

параллельном сравнительном, проспективном исследовании, которое включало 1067 пациента. По полученным данным использование ипратропиума в фармакологической схеме лечения ассоциируется с достоверным уменьшением частоты обострения (ХОБЛ) по сравнению с группой сравнения на 6%, а так же почти 4-х кратным снижением количества дней-госпитализаций.

Противопоказания.

Гиперчувствительность, беременность (I триместр).

С осторожностью - закрытоугольная глаукома, обструкция мочевыводящих путей (гиперплазия предстательной железы), детский возраст до 5 лет (раствор для ингаляций).

Побочные эффекты

Сухость во рту, повышение вязкости мокроты. При попадании в глаза - парез аккомодации, повышение внутриглазного давления (у пациентов с закрытоугольной глаукомой). При применении интраназального аэрозоля - сухость и раздражение слизистой оболочки носа, аллергические реакции.

Передозировка.

Зарегистрированы только случаи развития обратимых нарушений аккомодации, других симптомов не наблюдалось. Атровент при ингаляционном введении имеет широкий терапевтический диапазон 1:100 и практически не вызывает атропиноподобных системных побочных эффектов, даже при значительном превышении терапевтической дозы.

Безопасность лекарственного препарата Атровент Н была подтверждена на большом количестве пациентов. В частности, у больных с бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС альтернативным эффективным бронхолитиком для купирования бронхообструктивного синдрома является ипратропия бромид (Атровент Н). Указанный препарат даже в высоких дозах (0,5 мг), характеризуется высоким уровнем безопасности, так как не вызывает гемодинамических нарушений, не снижает сатурацию кислорода (для вентолина -1,5%, беротека - 2,0% и атровента +1,0%) и не индуцирует ишемию миокарда по сравнению с группой В₂ – агонистов (1мг беротека 26,6 ± 11,4 %; 5 мг вентолина 43,7 ± 12,4 %, атровент 0%).

Ипратропия бромид

Синонимы: Атровент, атровент Н.

Дозировка.

Взрослые

Дозированный аэрозоль: взрослым - для профилактики дыхательной недостаточности при ХОБЛ и бронхиальной астме - по 0,4-0,6 мг (2-3 дозы) несколько раз в день (в среднем 3 раза), для лечения - можно проводить дополнительные ингаляции по 2-3 дозы аэрозоля.

Раствор для ингаляций: взрослым при бронхите, эмфиземе, ХОБЛ - 250-500 мкг 3-4 раз в день (каждые 6-8 ч); при астме - 500 мкг 3-4 раз в день (каждые 6-8 ч).

Дети

Дозированный аэрозоль: Детям до 12 лет при лечении астмы (в качестве вспомогательной терапии) - по 1-2 ингаляции при необходимости каждые 6-8 ч.

Раствор для ингаляций: детям до 6 лет – 0,4 - 1,0 (8-20 капель) 3-4 раза в сутки, детям от 6 до 12 лет по 1 мл (20 капель) 3-4 раза в сутки под наблюдением врача.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль для ингаляции 10 мл (200 доз, 1 доза содержит 20 мкг ипратропиума бромида).

Раствор для ингаляций 20 мл, 40 мл, 100 мл. (1мл содержит 250 мкг ипратропиума бромида).

Тривентол.

Также как и ипратропиум бромид относится к четвертичным аммониевым соединениям, характеризуется повышением холинолитической активности и снижением способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

Тривентол по выраженности бронходилатирующего эффекта не отличается от атривента. Начало действия препарата отмечается через 20-30 минут, достигая максимума через 60 минут, длительность сохранения эффекта от 3 до 6 часов. Не проходит через ГЭБ.

Дозировка.

Ингаляционно. Применение по 1-2 нажатия через 4-6 часов, начальная доза 40 мкг. При необходимости дозу увеличивают до 80-160 мкг. Суточная доза – 120-480 мкг.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль, упаковка содержит 300 разовых доз по 0,08мг.

Окситропиум бромид.

По длительности бронхолитического и защитного эффектов (10-12 часов), данный препарат превосходит другие препараты этой группы.

Дозировка.

2 дозы аэрозоля 2 раза в день (утро и вечер), при необходимости доза может быть увеличена по 2 толчка 3 раза в день.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль, 1 доза аэрозоля содержит 0,1 мг окситропиума бромида.

Комбинированные лекарственные средства

Ипратропия бромид+фенотерол

Синоним: Беродуал Н

Комбинированный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием входящих в состав фенотерола и ипратропия бромида.

Фенотерол оказывает бронхолитическое действие, избирательно возбуждая бета-₂-адренорецепторы бронхов.

Ипратропия бромид устраняет М-холиностимулирующие влияния на гладкую мускулатуру бронхов и снижает гиперпродукцию мокроты, не оказывает отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Данная комбинация повышает эффективность бронхолитической терапии заболеваний, сопровождающихся повышением тонуса бронхиальной мускулатуры и гиперсекрецией слизи, а также позволяет использовать препараты в более низких дозах, чем при монотерапии.

После ингаляции препарата терапевтический эффект отмечается через 5-15 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается до 6 ч.

Показания.

ХОБЛ, в т.ч. бронхиальная астма (лечение и профилактика острых приступов удушья).

Подготовка дыхательных путей для аэрозольного введения препаратов (антибиотиков, муколитических средств, ГКС и др.).

Противопоказания.

Гиперчувствительность (в т.ч. к атропину и его соединениям), закрытоугольная глаукома, мерцательная тахикардия, ИГСС, беременность (I триместр).

С осторожностью - коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, тиреотоксикоз, феохромоцитома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, муковисцидоз, так как у данной категории пациентов, возможны нарушения моторики ЖКТ.

Дозировка.

Взрослым

Ингаляционный препарат Беродуал Н. Дозу следует подбирать индивидуально.

Лечение приступов. В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.

Длительная терапия и прерывистая терапия: По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день).

Аэрозолетерапия раствором Беродуала взрослым, в том числе пожилым, и подросткам старше 12 лет проводится следующим образом:

Лечение приступов. 1 мл (20 капель) раствора содержит 0,25 мг ипратропия бромида и 0,5 мг фенотерола гидробромида, что в большинстве случаев достаточно для незамедлительного купирования симптомов.

При тяжелых приступах доза может быть увеличена до 2,5 мл (50 капель).

При особо тяжелых приступах доза может быть увеличена до 4,0 мл (80 капель).

Длительная терапия и прерывистая терапия. При необходимости многократных ингаляций показано назначение 1-2 мл (20-40 капель) на прием до 4 раз в день.

В случаях умеренно выраженного бронхоспазма или необходимости вспомогательной вентиляции легких рекомендуются более низкие дозы в пределах 0,5 мл (10 капель).

Детям

Дозированный аэрозоль Беродуал Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых. Опыт клинического применения у детей младше 6 лет отсутствует.

Аэрозолетерапия раствором Беродуала детям от 6 до 12 лет проводится:

Лечение приступов. 0,5-1,0 мл (10-20 капель) раствора в большинстве случаев достаточно для незамедлительного купирования симптомов. При тяжелых приступах доза может быть увеличена до 2 мл (40 капель). При особо тяжелых приступах доза может быть увеличена до 3,0 мл (60 капель).

Длительная терапия и прерывистая терапия. При необходимости многократных ингаляций показано назначение 0,5-1 мл (10-20 капель) на прием до 4 раз в день. В случаях умеренно выраженного бронхоспазма или необходимости вспомогательной вентиляции легких рекомендуются более низкие дозы в пределах 0,5 мл (10 капель).

Дети до 6 лет (вес до 22 кг). Информация о применении в этой группе ограничена, поэтому препарат рекомендуется применять только под медицинским наблюдением.

Беродуал ингалируется из расчета примерно 25 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида на 1 кг веса, соответственно, показано назначение дозы до 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в день. Лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Рекомендованная доза препарата разводится в физиологическом растворе до общего объема 3-4 мл и ингалируется через небулайзер в течение 6-7 минут, пока раствор не будет израсходован полностью. Беродуал раствор для ингаляций нельзя разбавлять дистиллированной водой. Раствор следует разбавлять непосредственно перед использованием, оставшийся после ингаляции разбавленный раствор должен быть уничтожен.

Беродуал раствор для ингаляций можно применять с помощью различных имеющихся в продаже ингаляционных установок. При наличии централизованного стационарного снабжения кислородом, раствор лучше всего вводить со скоростью 6-8 л/мин. При необходимости многократных ингаляций интервал между ними должен составлять не менее 4 часов.

Пролонгированные М-холиноблокаторы.

Тиотропия бромид

Синоним: Спирива

Состав и форма выпуска.

Одна капсула с порошком для ингаляций содержит 22,5 мкг тиотропия бромида моногидрата, что соответствует 18 мкг тиотропия бромида; в упаковке 30 капсул в комплекте с ингалятором Ханди Халер®.

Фармакологические свойства.

Тиотропий - антимускариновый препарат продолжительного действия. Он обладает холинолитическим и бронходилатирующим действием. Результатом ингибирования М₃-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 часов. При ингаляционном способе введения тиотропий как N-четвертичное антихолинергическое средство, оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Диссоциация от М₂-рецепторов происходит быстрее, чем от М₃. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация от М₃-рецепторов обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ. Бронходилатирующий эффект после ингаляции тиотропия является следствием местного действия.

В исследованиях было показано, что Спирива® значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ₁), жизненную емкость легких (ЖЕЛ)) спустя 30 минут после однократной дозы на протяжении 24 часов. Спирива® значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую скорость выдоха, измеряемую больными. Оценка бронходилатирующего эффекта Спиривы® на протяжении года не выявила проявлений толерантности.

Спирива® значительно снижает число обострений ХОБЛ и увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо, значительно улучшает качество жизни на протяжении всего периода лечения, значительно уменьшает число случаев госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ и увеличивает время до момента первой госпитализации. Уровень доказательности А.

Фармакокинетика.

Тиотропий плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия составляет 19,5%, свидетельствуя о том, что фракция препарата, достигающая легкие, высокобиодоступна. Максимальная концентрация тиотропия в плазме крови после ингаляции достигается через 5 минут и составляет 17-19 пг/мл, равновесная концентрация в плазме - 3-4 пг/мл. Связывание с белками плазмы - 72%. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Степень биотрансформации незначительна. Выводится почками (14%), оставшаяся (неабсорбированная в кишечнике) часть - с калом. После длительного приема пациентами с ХОБЛ препарата 1 раз в сутки фармакокинетическое равновесие достигается спустя 2-3 недели, при этом не наблюдается аккумуляции в дальнейшем.

Показания.

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к атропину или его производным (например, ипратропию или окситропию) или к другим компонентам препарата; 1-й триместр беременности; возраст до 18 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Сочетанное применение Спиривы® с другими антихолинергическими средствами не рекомендуется. Возможно применение тиотропия в комбинации с другими препаратами, обычно используемыми для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами.

Побочные эффекты.

Желудочно-кишечный тракт: сухость во рту, обычно легкой степени выраженности, часто исчезает самостоятельно при продолжении лечения; запор. Дыхательная система: кашель, местное раздражение, возможно развитие бронхоспазма, - так же как и при приеме других ингаляционных средств.

Прочие: тахикардия, затруднение или задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), реакции повышенной чувствительности, включая единичные случаи ангионевротического отека.

Передозировка.

Лечение симптоматическое. Возможны незначительные проявления системного антихолинергического действия, такие как сухость во рту, нарушения аккомодации, увеличение частоты сердечных сокращений. Появление каких либо серьезных антихолинергических симптомов маловероятно.

Беременность и лактация.

Спириву следует применять беременным и кормящим женщинам, только в том случае, если ожидаемая польза превышает любой возможный риск для плода или новорожденного.

Особые указания.

Спирива - как бронходилататор, применяемый раз в сутки для поддерживающего лечения, не должна использоваться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма, т.е. в неотложных случаях.

Следует назначать с осторожностью больным с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией простаты или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль в глазу или дискомфорт, нечеткое зрение, зрительные ореолы в сочетании с покраснением глаз, конъюнктивальным застоем и отеком роговицы могут свидетельствовать об остром приступе глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту.

Спириву® не следует применять чаще, чем 1 раз в день. Капсулы Спиривы® должны применяться только с прибором ХандиХалер®

Способ применения и дозы.

Ингаляционно с помощью прибора ХандиХалер по 1 капсуле в сутки в одно и то же время. Препарат не нужно глотать.

Пожилые люди, пациенты с нарушенной функцией почек или печени могут применять Спириву в указанной дозе. Необходимо тщательное наблюдение за больными с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс

креатинина <50мл/мин), получающими Спириву в комбинации с другими препаратами, эскретирующимися в основном почками.

Ни в приборе, ни в блистере капсулы не должны подвергаться воздействию высоких температур, т.е. действию солнечных лучей и др.

Срок годности. 24 месяца. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке. После вскрытия блистер использовать в течении 9 дней.

10.3 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КСАНТИНОВ.

Данная группа препаратов представлена теofilлином, аминофиллином, эуфиллином, дипрофиллином.

Аминофиллин — состоит на 80% из теofilлина и на 20% из этилендиамина, который увеличивает растворимость теofilлина в воде и обладает спазмолитическими свойствами.

Фармакодинамика.

Ксантины являются аденозинолитиками. Они блокируют аденозиновые₁ (пуриновые₁)-рецепторы на гладкомышечных клетках бронхов (вызывая их расслабление) и на симпатических пресинаптических окончаниях (тормозя выделение норадреналина). Кроме этого, эти препараты снижают активность фосфодиэстеразы — фермента, разрушающего циклический аденозин монофосфат (ц.АМФ).

В результате накопления ц.АМФ уменьшается концентрация свободного кальция в миоцитах бронхов, что приводит к расслаблению бронхиальной мускулатуры. Снижение уровня кальция в тучных клетках уменьшает освобождение из них гистамина, серотонина и других биологически активных веществ, приводящих к спазму бронхов и отеку их слизистой оболочки.

Блокада аденозиновых₁-рецепторов на поверхности тучных клеток ограничивает способность их Fc-рецепторов связывать иммуноглобулин E, снижает освобождение фактора активирующего тромбоциты из легочных макрофагов, что устраняет бронхоспазм, вызываемый аденозином.

Кроме того, ксантины уменьшают эозинофильную, нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию дыхательных путей, снижают секреторную активность эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также сосудистую проницаемость.

Обнаружено, что препараты тормозят выделение «воспалительных» цитокинов (интерлейкинов 1В, 4, 5) и активируют продукцию интерлейкина 10, обладающего противовоспалительным эффектом.

Кроме бронхоспазмолитического и противовоспалительного эффектов, ксантины в терапевтических концентрациях в крови (10-20 мкг/мл) вызывают усиление мукоцилиарного клиренса, слабый мочегонный эффект (за счет увеличения просвета сосудов почек), снижают давление в системе легочной артерии, стимулируют сокращение диафрагмы и межреберных мышц, улучшая вентиляционную функцию легких. Эти эффекты ксантинов при бронхообструктивном синдроме следует считать полезными. При повышении их уровня в крови выше 20 мкг/мл появляется кардиостимулирующее действие: увеличива-

ется сила и частота сердечных сокращений, уменьшается коронарный кровоток, возникает тахикардия. При концентрации более 40 мкг/мл:

- увеличивается проницаемость сосудистой стенки, понижается агрегация тромбоцитов - у больного может появиться кровавая рвота и диарея;
- повышается возбуждение центральной нервной системы, которое сопровождается нарушением сна, тошнотой, рвотой, мышечным тремором, бредом, галлюцинациями и судорогами;
- развивается сердечная недостаточность с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения.

Следует подчеркнуть, что ксантины имеют крайне малую широту терапевтического действия. Именно в связи с этим так важен индивидуальный подбор их доз.

Фармакокинетика.

Препараты вводят внутривенно капельно, внутримышечно, назначают внутрь до еды и через прямую кишку. Для уменьшения раздражающего действия ксантинов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта лучше использовать их раствор, а не порошки, таблетки или свечи. Назначение препаратов через прямую кишку даже в виде растворов рекомендуется только при невозможности приема через рот (например, при рвоте). При внутримышечной инъекции развивается болезненность в месте введения, так как 5—25% препарата выпадает в осадок. Биосушение из кишечника составляет более 90%. Связывание с белками плазмы крови — около 50%. Максимальная концентрация в крови возникает через 60—90 мин.

Ксантины умеренно проникают в ткани, объем их распределения около 0,5 л/кг. Однако они достаточно хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко, их концентрация в крови плода и в молоке равна уровню препарата в крови женщины. Длительность сохранения терапевтической концентрации в крови колеблется от 4 до 5 ч. Кратность их назначения 4—6 раз в день.

Биотрансформация ксантинов на 90% осуществляется в печени путем окисления и деметилирования при участии ферментов микросомального окисления (цитохром P-450) и ксантиноксидаз. Основными метаболитами являются: 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота, мочевая кислота, 3-метилксантин. Последний обладает фармакологической активностью, составляющей 30—50% от эффективности препаратов.

Следует отметить, что биотрансформация ксантинов подвержена существенной вариабельности у разных людей, она замедляется:

- при некоторых заболеваниях (цирроз печени, выраженная сердечная и/или почечная недостаточность, хроническая гипоксия и др.);
- при одновременном приеме ксантинов с другими препаратами (макролидами I поколения, некоторыми фторхинолонами (пемфлоса-

цином, спарфлоксацином), циметидином, карбамазепином, аллопуринолом, анаприлином, блокаторами кальциевых каналов, оральными контрацептивами);

➤ при обилии углеводов в пище.

У новорожденных, недоношенных новорожденных, а также у людей пожилого возраста биотрансформации подвергается всего лишь около 10—20% данных препаратов. Причем у новорожденных и недоношенных новорожденных 2% введенного теофиллина превращается в кофеин, т.е. подвергается не деметилированию, а, напротив, дополнительному метилированию.

И, наоборот, *биотрансформация ксантинов ускоряется* в возрасте от 1 года до 10 лет, а также под влиянием некоторых лекарственных средств (глюкокортикоидов, барбитуратов, рифампицина), при курении и при обилии белков в пище.

Выводятся ксантины главным образом печенью с желчью (90%) в неактивной форме. Почками экскретируется около 10% препаратов в неизменном виде.

Необходимо подчеркнуть, что в возрасте до 1 месяца 90% препаратов выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс ксантинов выше у мальчиков, чем у девочек, поэтому у последних вероятность развития интоксикации выше.

Период полуэлиминации ксантинов в связи с вышеназванными особенностями их выведения из организма имеет существенные различия. Так, у взрослых он составляет 9 ч; у людей, страдающих заболеваниями печени, почек, сердца — более 24 ч; у курильщиков — около 5 ч; у детей от 1 года до 10 лет — 4 ч; а у новорожденных — более 60 ч.

Лекарственные взаимодействия.

Ксантины потенцируют бронхолитическое действие бета₂-адреномиметиков, что позволяет использовать последние в меньших дозах. Усиливают эффекты лекарственных средств, стимулирующих секрецию в желудке пепсина и соляной кислоты, а также мочегонных средств за счет повышения почечного кровотока и, наоборот, препятствуют повышению тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, вызываемого наркотическими анальгетиками.

Совместное назначение ксантинов с сердечными гликозидами опасно, развитием интоксикации последними.

Препараты данной группы увеличивают клиренс лития и пиридоксина (витамина В₆) при совместном назначении, поэтому их эффективность снижается при неизменной концентрации ксантинов в плазме крови.

При совместном введении с бензилпенициллином происходит его физико-химическая инактивация.

Значимые взаимодействия теофиллина с другими ЛС представлены в таблице 10.7.

Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с теофиллином

ЛС, влияющие на кинетику теофиллина	Изменение фармакокинетики теофиллина	Методы коррекции
<p>Препараты, повышающие концентрацию теофиллина в сыворотке крови: аллопуринол, циметидин, эритромицин, олеандомицин, пероральные контрацептивы</p>	<p>Аллопуринол - в дозе 600 мг/сут снижает клиренс теофиллина на 25%, в дозе 300 мг/сут существенного влияния не оказывает.</p> <p>Циметидин - снижает клиренс на 40%, концентрация теофиллина может удваиваться. Эффект проявляется через 24 ч после начала приема циметидина и исчезает через 3 дня после его отмены.</p> <p>Эритромицин - снижает клиренс теофиллина на 25% через 5 дней приема.</p> <p>Олеандомицин - снижает клиренс теофиллина в среднем на 50%.</p> <p>Препараты, содержащие преимущественно эстрогены, снижают клиренс теофиллина в среднем на 30%</p>	<p>Снизить дозу теофиллина на 25% при назначении больших доз аллопуринола.</p> <p>Заменить циметидин ранитидином, который в терапевтических дозах не угнетает метаболизм теофиллина.</p> <p>Снизить дозу теофиллина на 25% или через 5 дней от начала приема эритромицина определить концентрацию теофиллина.</p> <p>Снизить дозу теофиллина на 50%.</p> <p>Снизить дозу теофиллина на 30% и определить его концентрацию через 5 дней после отмены контрацептивов.</p>
<p>ЛС, снижающие концентрацию теофиллина в сыворотке: фенобарбитал. Карбамазепин.</p> <p>Рифампицин.</p> <p>Дифенин.</p>	<p>Повышает клиренс теофиллина на 25% через 3-4 нед лечения</p> <p>Увеличивает клиренс теофиллина в 2 раза и снижает концентрацию в плазме на 50%</p> <p>Может увеличить клиренс теофиллина на 50-75%</p> <p>Может увеличить клиренс теофиллина на 50-75% через 10 дней приема. Теофиллин может также замедлять абсорбцию дифенина</p>	<p>Исследовать концентрацию теофиллина через 1 мес совместного применения и при необходимости корректировать дозу теофиллина.</p> <p>Периодическое определение концентрации теофиллина в плазме до установления оптимальной дозы.</p> <p>Через несколько дней приема рифампицина определить концентрацию теофиллина в плазме до установления оптимальной дозы каждого препарата.</p> <p>Вместо теофиллина назначить интал или (Я2-адреностимулятор или необходим постоянный мониторинг концентрации теофиллина и дифенина</p>

Клиническое применение.

1. *Купирование астматического статуса, развившегося на фоне рефрактерности к бета₂-адреномиметикам.* При этом содержимое ампулы разводят в изотоническом растворе натрия хлорида (но не в растворе глюкозы, так как замедляется биотрансформация ксантинов в печени, что приводит к их накоплению) и согревают до температуры тела.

При тяжелом, угрожающем жизни синдроме бронхиальной обструкции максимальная суточная доза в мг для детей первого года жизни может быть рассчитана по эмпирической формуле:

1,25 x (0,3 x возраст ребенка в неделях + 8)

2. *Профилактика приступов бронхоспазма при бронхиальной астме.* Препараты в этом случае назначают внутрь. Важно подобрать индивидуальную профилактическую дозу, которая может колебаться в довольно широких пределах. Начинают с минимальной суточной дозы, которую делят на 4—6 приемов. Под контролем критериев эффективности и безопасности при необходимости дозу увеличивают каждые 3—4 дня на 25% до получения клинико-функциональной ремиссии. Определение после этого уровня препарата в плазме крови больного выявляет его эффективную терапевтическую концентрацию. Подбранную дозу можно использовать месяцами. Отмена должна производиться постепенно, чаще путем уменьшения приемов.

Однако, длительность действия теофиллина, аминофиллина и дипрофилина не обеспечивает предупреждение ночных приступов бронхиальной астмы. Поэтому с этой целью используют пролонгированные препараты теофиллина, их делят на 2 поколения:

1) Дюрантные препараты теофиллина I поколения: *теонэк, теодур, дурофиллин, ретафиллин, слофиллин, теотард, теобиолонг, слобид, вентакс.* Их назначают 2 раза в сутки (1/3 дозы — утром и 2/3 дозы — вечером).

2) Дюрантные препараты теофиллина II поколения: *тео-24, унифил, филоконтин, дилатран, эуфилонг* — применяют 1 раз в сутки.

Однако, для всех пролонгированных препаратов теофиллина характерна небольшая разница между их лечебной и токсической концентрацией, поэтому при использовании этих лекарственных средств особенно важен учет индивидуальных фармакокинетических особенностей теофиллина у больного и обязательным является проведение терапевтического мониторинга.

Побочные эффекты.

При терапевтической концентрации (10-20 мкг/мл) препаратов в плазме крови у больных может появиться преходящая тошнота, ощущение сердцебиения, тремор, головная боль, головокружение и нарушения сна. Это так называемые «кофеиноподобные» эффекты, которые исчезают при длительном приеме, так как к препаратам развивается резистентность. Кроме того, у некоторых больных существует опасность обострения язвенной болезни (из-за усиления желудочной секреции).

При больших концентрациях ксантинов в крови возникает интоксикация. Для уменьшения ее симптомов назначают внутривенно, струйно медленно аденозинмиметик рибоксин, противосудорожные средства (фенобарбитал и др.) и

петлевые мочегонные (фуросемид или этакриновую кислоту), проводят гемодиализ или гемосорбцию.

Режим дозирования.

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя доза для *взрослых и детей* старше 14 лет - 300 мг 2 раза в сутки (из расчета 10-15 мг/кг/сут за 2 приема с интервалом 12 ч), при необходимости - 300 мг 3 раза в сутки или 500 мг однократно, перед сном (в случае преимущественно ночных и утренних приступов).

Для некурящих взрослых пациентов с массой тела 60 кг и выше, начальная доза - 200 мг, принимается вечером, затем по 200 мг 2 раза в сутки. У пациентов с массой тела менее 60 кг, начальная разовая доза - 100 мг вечером, затем по 100 мг два раза в сутки.

Лечение начинают с меньших доз, которые постепенно (на 100-200 мг/сут), с интервалом в 1-2 дня, увеличивают до получения максимального терапевтического эффекта, при плохой переносимости уменьшают. Доза зависит от характера заболевания, возраста и веса больного.

При необходимости назначения в больших дозах лечение проводят под контролем концентрации теофиллина в крови (терапевтическая концентрация - в пределах 10-15 мкг/мл): при концентрации 20-25 мкг/мл, необходимо снизить суточную дозу на 10%; 25-30 мкг/мл - дозу снижают на 25%; выше 30 мкг/мл - суточную дозу уменьшают вдвое. Повторный контроль проводят через 3 дня. При слишком низкой концентрации суточную дозу увеличивают на 25% с трехдневными интервалами. При стабилизации состояния больного на фоне приема в высоких дозах необходимо проводить контроль через каждые 6-12 мес.

Поддерживающая доза для взрослых с массой тела выше 60 кг - 600 мг/сут, менее 60 кг - 400 мг/сут.

Для курящих с массой тела больше 60 кг суточная доза препарата - 600 мг вечером и 300 мг утром, с массой тела менее 60 кг - 400 мг вечером и 200 мг утром.

Для пациентов с заболеваниями ССС и нарушением функции печени, с массой тела более 60 кг, суточная доза - 400 мг; у больных с массой тела менее 60 кг - 200 мг.

Уменьшение суточной дозы требуется у больных с тяжелыми поражениями сердца, печени, с вирусными инфекциями, у больных пожилого возраста.

Детям массой до 30 кг - 10-20 мг/кг/сут (в два приема); детям от 3 до 7 лет - по 0.1 г; от 7 до 12 лет - по 0.2 г 2 раза в сутки.

Для пролонгированных форм (капсулы ретард): для некурящих взрослых с массой тела более 60 кг начальная доза - 375 мг/сут в 1 прием перед вечерним приемом пищи. Затем дозу увеличивают на 250-375 мг каждые 2 дня до поддерживающей (в среднем - 750 мг/сут в 1 прием вечером). Для курящих пациентов и лиц с повышенным метаболизмом препарата начальная доза - 375 мг, а поддерживающая может быть увеличена до 1.08-1.26 г/сут (2/3 дозы принимают вечером, 1/3 - утром).

У лиц с пониженным клиренсом препарата начальная доза - 250 мг/сут, которую затем увеличивают по 250 мг через 2 дня до поддерживающей - 500

мг/сут в 1 прием вечером, а у лиц с массой тела менее 60 кг - 250 мг/сут. Детям 6-12 лет назначают капсулы по 250 мг. Суточная доза для детей 6-8 лет (при массе тела 20-30 кг) - 400-600 мг, кратность назначения - 2 раза/сут; для детей 8-12 лет (при массе тела 30-40 кг) - 600-800 мг, кратность назначения - 3 раза/сут.

Детям в возрасте 12-16 лет (при массе тела 40-60 кг) назначают капсулы 375 мг. Суточная доза - 720 мг-1.8 г, кратность - 2-3 раза/сут.

Действие препарата проявляется в полной мере через 3-4 дня после начала лечения.

Глава 11

Клиническая фармакология лекарственных средств используемых в качестве базисной терапии бронхиальной астмы.

11.1 АНТИЛИБЕРАТОРЫ ГИСТАМИНА.

Кромогликат натрия

Синонимы: Интал, кромолин-натрия, динатрий хромогликат, ломундал.

Препарат является одним из алкалоидов средиземноморского растения амми зубная, выделен в чистом виде 1965 году.

Фармакодинамика.

Принадлежит к широко используемым фармакологическим средствам для лечения бронхиальной астмы у детей. Его терапевтический эффект связан со способностью предупреждать развитие ранней фазы аллергического ответа, через торможение процесса секреции медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов за счет угнетения активности фосфодиэстеразы, накопления ц.АМФ и блокирования поступления кальция в клетку. Кромогликат натрия ингибирует активность клеток, участвующих в развитии воспаления (нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов). Под его воздействием отмечается снижение числа эозинофилов и подавление развития аллергического воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей.

Фармакокинетика.

Кромогликат натрия плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но легко абсорбируется в легких. При приеме внутрь всасывается менее 1% дозы кромогликата натрия. Применение специального турбоингалятора (спинхалер) для введения в дыхательные пути порошка, позволяет использовать 75% содержимого капсулы. Всего 10% препарата достигает периферических дыхательных путей. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 минут после ингаляции и затем быстро падает. Период полувыведения препарата составляет 46-99 минут. Всосавшаяся часть кромогликата натрия, в организме не подвергается элиминации и выводится в неизменном виде с мочой и желчью.

Профилактический эффект сохраняется 4-6 часов. Максимальная эффективность отмечается в первые 2 часа после ингаляции.

Действие препарата начинается через 1 мес. от начала приема.

Лекарственные взаимодействия.

Препарат можно сочетать со всеми фармакологическими средствами для лечения бронхиальной астмы. Назначение ингаляционных кортикостероидов и интала нецелесообразно.

Побочные эффекты.

Кромолин-натрий нетоксичен, может применяться годами без опасности развития привыкания или зависимости. Нежелательные реакции связывают с его раздражающим действием на слизистую и проявляющиеся кашлем, першением и сухостью в горле. Эти эффекты можно предупредить, если перед ингаляцией выпить несколько глотков теплой воды. Иногда ингаляция может сопровождаться бронхоспазмом, его предупреждают предварительным ингаляро-

ванием бронхоспазмолитиков. Так же могут отмечаться у больных: дерматиты, миозиты, гастроэнтериты, аллергические реакции.

Дозировка.

По 1-2 мг 3-4 раза в день через спинхалер.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль на 112 и 200 ингаляционных доз, каждая доза содержит 1мг или 5мг соответственно. Капсулы - каждая капсула содержит 20мг кромогликата натрия в виде мелкодисперсного порошка, 30 штук в упаковке. Ампулы 1%-2.0 водного раствора кромогликата натрия.

Интал Плюс.

Интал Плюс - новый эффективный комбинированный препарат для ингаляционного применения, разработанный специально с целью обеспечения адекватной терапии бронхиальной астмы у пациентов, требующих одновременного назначения β -₂ агонистов и кромогликата натрия.

Взаимодействие.

Следует осторожно применять с β -₂ агонистами, в связи с возможным развитием передозировки β -₂ агонистов.

Побочные эффекты.

Со стороны органов дыхания: першение в горле, кашель, крайне редко бронхоспазм. Со стороны центральной нервной системы: головная боль, крайне редко - транзиторные мышечные судороги. Реакции гиперчувствительности: ангионевротический отек, крапивница, гипотензия, коллапс.

Дозировка.

Взрослые и дети по 2 ингаляционные дозы 4 раза в сутки.

Форма выпуска.

Аэрозоль для ингаляций на 200 ингаляционных доз.

Каждая ингаляция содержит 1мг кромогликата натрия и 120,5 мкг салбутамола сульфата, что соответствует 100 мкг салбутамола основания.

Недокромил натрия.

Синонимы. Тайлед.

Фармакодинамика.

Недокромил натрия подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большого числа клеток воспаления: эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, макрофагов, тромбоцитов, участвующих в астматическом хроническом воспалении. Он ингибирует высвобождение из провоспалительных клеток слизистой оболочки дыхательных путей лейкотриенов, простагландинов, хемотаксических факторов. Данный препарат ингибирует нейрогенно обусловленный и вызванный ингаляцией антигенов и медиаторов бронхоспазм. Также происходит подавление активации и хемотаксиса альвеолярных макрофагов и эозинофилов.

Терапевтический эффект начинает появляться к концу первой - началу второй недели приема препарата.

Фармакокинетика.

После ингаляции недокромила натрия 90% препарата оседает в полости рта, трахей и крупных бронхов и лишь 10% препарата попадает в легочную ткань, где и оказывает воздействие на клетки ответственные за воспаление. Большая часть препарата попадает в желудочно-кишечный тракт, однако не более 3% препарата всасывается и попадает в системный кровоток. Недокромил натрия не накапливается в организме, элиминируется с мочой (плазменная фракция) и калом (кишечная фракция).

Лекарственное взаимодействие.

Усиливает (взаимно) эффект стимуляторов бета-адренорецепторов, кортикостероидов, производных метилксантина, ипратропия бромида.

Побочное действие.

Со стороны органов дыхания: кашель, бронхоспазм. Со стороны желудочно-кишечного тракта, слабо выраженные диспепсические расстройства, тошнота, рвота, боли в животе. Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение.

Дозировка.

У взрослых и детей старше 2-х лет начальная дозировка составляет 2 ингаляционные дозы 2 раза в день. При необходимости доза может быть увеличена до двух ингаляций 4 раза в день.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль для ингаляций на 112 доз. Каждая ингаляционная доза содержит 2 мг недокромила натрия.

Аэрозоль не предназначен для купирования острого бронхоспазма.

11.2 СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

В настоящее время кортикостероиды являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами. Они улучшают функцию легких, снижают бронхиальную гиперреактивность, облегчают симптомы заболевания и предупреждают их появление, а также снижают частоту и выраженность приступов. При длительном применении ингаляционные кортикостероиды предпочтительнее, чем таблетированные формы или сиропы.

Фармакодинамика.

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором.

Активированный комплекс "глюкокортикоид-рецептор" проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу- A_2 и, тем самым, подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Таким образом, для проявления полного эффекта глюкокортикоидов необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности глюкокортикоидов приходится на тот период времени, когда их пиковые concentra-

ции в крови уже позади. Следует, однако, учитывать, что до конца механизм действия глюкокортикоидов не раскрыт.

Основные эффекты наблюдаемые при терапии глюкокортикоидами (Таблица 11.2):

- Противовоспалительное действие.
- Иммунодепрессивный эффект.
- Противоаллергический эффект.
- Метаболический эффект.
- Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
- Пермиссивный эффект (серечно-сосудистая система).

Глюкокортикоидные препараты различаются как по длительности действия, так и по силе противовоспалительного действия (Таблица 11.1 и 11.2) и выраженности побочных реакций.

Таблица 11.1

Сравнительная характеристика системных глюкокортикоидов

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

Фармакокинетика.

Всасывание

При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются быстро и практически полностью в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость их всасывания, но не уменьшает его степень.

При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа. Среди водорастворимых препаратов существуют и такие эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолона сукцинат. После внутривенного введения он быстро гидролизует с высвобождением активного метилпреднизолона.

Распределение, метаболизм, экскреция

В плазме глюкокортикоиды связаны с белками - транскортином и альбумином. Причем, если природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические глюкокортикоиды – на 40-60%. Большая свободная фракция, одна из основных причин более высокой биологической эффективности.

Таблица 11.2

Сравнительные фармакодинамические параметры некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Противо- воспали- тельная ак- тивность*	Эквива- лентная доза (по предни- золону 5мг.)	Минерало- кортикоид- ная актив- ность	Задержка натрия	Диабетоген- ность	Торможение секреции АКТГ	Пороговая доза вызы- вающая синдром Кушинга
Короткого дейст- вия							
<i>Кортизол</i> (гидро- кортизон)	1	20	1	++	0,8	1	30
<i>Кортизон</i>	0,8	25	0,8	++	1	1	30
<i>Преднизон</i>	4	5	0,8	+	4	4	10
<i>Преднизолон</i>	4	5	0,8	+	4	4	10
<i>Метилпреднизолон</i>	5	4	0,1	0	4	4	8
Средней продол- жительности							
<i>Триамцинолон</i>	5	4	0,05	0	6	5	8
Длительного дей- ствия							
<i>Бетаметазон</i>	25	0,75	0,05	0	25	30	
<i>Дексаметазон</i>	30	0,75	0,05	0	30	35	2

*-За единицу принята активность гидрокортизона

Таблица 11.3

Сравнительные фармакокинетические параметров некоторых глюкокортикоидных препаратов

Препарат	Время длительности эффекта (часов)	Период полувыведения T _{1/2 мин}	Необходимость печеночной активации	Связь с белками плазмы крови			% разрушенного г/к в плаценте	Метаболизм	Выведение	Форма выпуска
				Транс кортином	Альбуминами	Свобод. фракция				
Короткого действия										
<i>Кортизол</i> (гидрокортизон)	24-36	90	Нет	80	10	10	67	Печень	Почки	Амп. 0,025 и 0,1г.
<i>Кортизон</i>	24-36	30	Да	80	10	10	-	Печень	Почки	Таб. 0,025 и 0,05г. фл. по 10мл. 1мл.=0,025г.
<i>Преднизон</i>	24-36	60	Да	-	-	-	54	Печень	Почки	Таб. 0,001 и 0,005г.
<i>Преднизолон</i>	24-36	200	Нет	-	-	-	51	Печень	Почки	Таб. 0,001 и 0,005г. Амп. 0,025г.
<i>Метилпреднизолон</i>	24-36	200	Нет	-	-	-	-	Печень	Почки	Таб. 0,004г. Амп. 0,02; 0,04; 0,008г.
Средней продолжительности										
<i>Триамцинолон</i>	до 48	200	Нет	-	-	-	-	Печень	Почки	Таб. 0,004г. Амп. 1мл-0,01;0,04г.
Длительного действия										
<i>Бетаметазон</i>	>48	300	Нет	5	55	40	2	Печень	Почки	
<i>Дексаметазон</i>	>48	300	Нет	5	55	40	3	Печень	Почки	Таб. 0,0005г. Амп. 0,4%-1,0

Глюкокортикоиды метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения.

Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно.

Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.

Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится (Таблица 11.3).

Взаимодействие глюкокортикоидов.

Повышение активности глюкокортикоидов отмечается при сопутствующем назначении эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикоидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогенов. Повышение активности глюкокортикоидов с возрастанием опасности развития нежелательных реакций отмечается также при гипоальбуминемии, острых заболеваниях печени, гипотиреозе, повышении уровня эстрогенов.

Ослабление эффекта глюкокортикоидов наблюдается при параллельном приеме индукторов микросомальных ферментов печени – фенобарбитала, дифенина, рифампицина и других. Наряду с модификацией действия глюкокортикоидов под влиянием других лекарственных средств следует помнить, что глюкокортикоиды сами могут изменять активность ряда лекарств:

- ✓ *ослабляют действие* антикоагулянтов, антидиабетических и антигипертензивных лекарственных средств;
- ✓ *усиливают действие* теofilлина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, нестероидных противовоспалительных средств.

Нежелательные побочные реакции.

При системной терапии глюкокортикоидами в фармакологических дозах нежелательные реакции развиваются у 50-80% больных.

Современные методы применения глюкокортикоидов (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии. Однако при любой схеме терапии необходимо проводить контроль за нежелательными реакциями (Таблица 11.4).

Методы контроля нежелательных реакций

- Наблюдение за динамикой массы тела.
- Контроль артериального давления.
- Исследование сахара крови и мочи.

Нежелательные реакции при использовании глюкокортикоидов

Костно-мышечная система: - миопатия - остеопороз - патологические переломы - компрессионные переломы позвонков - асептический некроз головки бедренной кости	Желудочно-кишечный тракт: - стероидные язвы желудка и кишечника - кровотечения, перфорации - эзофагит - диспепсия - панкреатит
Кожа: -кровоизлияния -угри -стрии -истончение кожи -атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)	Эндокринная система: - задержка полового созревания - угнетение ГГНС* - замедление роста у детей - нарушение менструального цикла (вторичная аменорея) - стероидный диабет, манифестация латентного диабета
Регенерация: - нарушение заживления ран	Сердечно-сосудистая система: - гипертензия
Центральная нервная система: - неустойчивое настроение - психоз - синдром псевдо опухоли мозга	Водно-электролитный обмен: - задержка натрия и воды - гипокалиемия - отеки - гиперосмолярная кома
Глаза: - глаукома - задняя субкапсулярная катаракта - экзофтальм	Иммунитет: - "смазывание" клинической картины инфекций - активизация туберкулеза и иных инфекций
Метаболические: - гипергликемия - гиперлипидемия - повышение аппетита - кушингоидный синдром - отрицательный азотистый баланс	

* ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

- Контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении диуретиков, назначают препараты калия.
- Контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта. У больных с диспептическими явлениями для предупреждения язвообразования назначают антациды, однако их протективное действие твердо не доказано.
- Контроль за состоянием костно-мышечной системы. Длительный прием глюкокортикоидов в дозе $\geq 7,5$ мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей.

- Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения - асептического некроза костей. Необходимо предупредить больных о возможности его развития. При появлении любых "новых" болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости.
- Офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.
- Контроль за развитием инфекционных осложнений.

Вторичная надпочечниковая недостаточность.

К наиболее тяжелым осложнениям терапии глюкокортикоидов, потенциально опасным для жизни, относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикоидов, особенно при несоблюдении принципов их назначения. Происходит торможение синтеза АКТГ по принципу отрицательной обратной связи. В тяжелых случаях возникает полная надпочечниковая недостаточность синдром Уотерха-Фридериксена.

При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки преднизолон или 10-30 мг/сутки гидрокортизон) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия. Причем, полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 недели происходит только через 6-12 месяцев.

В наибольшей степени угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечается при приеме фторированных глюкокортикоидов – триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона, обладающих наиболее продолжительным действием.

Клиническая картина синдрома "отмены" зависит от степени сохранности функции коры надпочечников.

В легких случаях у больных после отмены глюкокортикоидов появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры.

В тяжелых случаях, особенно при больших стрессах, может развиваться классический аддисонический криз, сопровождающийся рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные быстро погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Экзогенный синдром Иценко-Кушинга (гиперкортицизм.)

Одним из первых симптомов данного синдрома является поражение ЦНС, которое проявляется плаксивостью, агрессивностью, неустойчивым настроением, иногда психозом и судорогами. В дальнейшем изменяется габитус больного: происходит увеличения массы тела, атрофия кожи, стрии, акне, гирсутизм, отеки, признаки геморрагического васкулита, артериальная гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, миопатии, остеопороз.

роз, задержка роста у детей, нейтрофильный лейкоцитоз, эозинопения и лейкопения.

Режимы дозирования терапии глюкокортикоидами.

Режимы дозирования глюкокортикоидными препаратами представлены в таблице 11.5

Таблица 11.5

Режимы дозирования глюкокортикоидов при системной фармакодинамической терапии (Applied Therapeutics, 1995).

Режим дозирования	Показания	Комментарий	Эффективность	Нежелательные реакции
Внутрь, низкая доза (<10 мг <u>преднизолона</u>) 1 раз в день	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, ослабление симптомов заболевания	+	+
Средняя доза (>10 мг <u>преднизолона</u>), альтернирующая схема (через день)	Заболевания легкой и средней тяжести; поддерживающая терапия	Более редкое развитие нежелательных реакций (НР) меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза один раз в день	Контроль активности заболевания	Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях; меньше НР, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
"Мини-пульс" (100-200 мг <u>преднизолона</u> в течение 2-5 дней)	Быстрый контроль активности тяжелого заболевания	Более быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно депо-глюкокортикоиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	++

Внутривенно пульс-терапия	Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект; возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++
---------------------------	--	---	------	------

Противопоказания.

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов являются только относительными и должны приниматься во внимание при планировании длительной терапии. В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Относительные противопоказания к назначению глюкокортикоидов:

- Сахарный диабет (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды).
- Психические заболевания, эпилепсия.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Выраженный остеопороз.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Тяжелая сердечная недостаточность.

Ингаляционные кортикостероиды.

Ингаляционные кортикостероиды являются безопасными и эффективными препаратами для лечения бронхиальной астмы как при назначении небольших доз на длительный срок, так и при применении больших доз в течение короткого времени. При лечении тяжелой бронхиальной астмы применяются высокие дозы препаратов в течение длительного времени, так как они уменьшают необходимость длительного применения кортикостероидов в таблетках или сиропах, а также оказывают значительно менее выраженное системное побочное действие. Однако при применении высоких доз препаратов (более 800 мкг. в день) в течение длительного периода времени могут возникать побочные явления. Например, у детей может замедляться рост, хотя тяжелая астма сама по себе вызывает задержку роста у детей старшего возраста и подростков. Сведений о влиянии этих препаратов на кальциевый обмен или рост при недостаточном питании или о влиянии на течение туберкулеза легких нет.

Таблица 11.6

Ингаляционные глюкокортикостероидные препараты, используемые при бронхиальной астме

Действующее вещество	Торговое название	Форма выпуска
Беклометазон	Альдецин, Бекотид, Бекломет, Беклазон, Бекодиск, Беклокорт	Дозированный аэрозоль с разовыми дозами 50, 100 или 250 мкг активного вещества; в дисках в разовой дозе 50 и 100 мкг
Будесонид	Будесонид, Бенакорт, Пульмикорт	Дозированный аэрозоль 50 и 100 мкг в 1 дозе; порошок для ингаляций в турбоха-

		лере и циклохалере 200 мкг в 1 дозе
Флунизолид	Ингакорт	Дозированный аэрозоль 250 мкг в 1 дозе
Флютиказон	Фликсотид	Дозированный аэрозоль 25, 50, 125, 250 мкг в 1 дозе; пор. для ингаляций в ротадисках 50, 100, 250, 500 мкг в 1 дозе

Беклометазон дипропионат

Синонимы: Альдецин, беклазон, бекломент-изихейлер, бекотид, бекодиски, бекотид-легкое дыхание, беклофорте.

Фармакодинамика.

Глюкокортикоидный препарат для ингаляционного применения. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное действие. Уменьшает гиперреактивность бронхиального дерева. Восстанавливает реакцию мускулатуры бронхов на В₂ агонисты.

Эффект препарата возникает через 5-7 дней курсового лечения.

Фармакокинетика.

Метаболизм.

При ингаляционном введении 10-20% дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в беклометазон монопропионат. При случайном проглатывании большая часть беклометазона дипропионата инактивируется при первичном прохождении через печень.

Выведение.

Основная часть активного вещества выводится в течении 96 часов с калом.

Лекарственное взаимодействие.

Повышает эффект бета-адреномиметиков. Последние, в свою очередь, усиливают противовоспалительный эффект беклометазона, увеличивая проникновение его в дистальные отделы бронхов.

Показания к применению.

Беклометазон дипропионат вводимый в дыхательные пути, обладает глюкокортикоидным противовоспалительным действием, не вызывая, в терапевтических дозах, системные эффекты. Беклометазон дипропионат показан для лечения больных с бронхиальной астмой в качестве базисной противовоспалительной терапии, особенно у пациентов, у которых не удается контролировать заболевание приемом бета-2-агонистов, у больных со средней степенью тяжести и тяжелой бронхиальной астмой.

Противопоказания.

Беклометазон дипропионат противопоказан пациентам, страдающим активным или неактивным туберкулезом легких, а так же повышенной чувствительностью к препарату.

Беременность.

Противопоказан в I триместре беременности. При назначении беклометазона дипропината во II и III триместрах требуется взвесить возможные преимущества и опасности применения этого препарата. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные эффекты.

Охриплость голоса, ощущение першения в горле, приступы чихания, ощущение сухости в носу, носовые кровотечения, изъязвления слизистой оболочки носа. У некоторых пациентов наблюдается кандидоз полости рта. Пациентам следует рекомендовать полоскать рот водой после ингаляции препарата. Кандидоз полости рта можно так же лечить противогрибковыми препаратами не прерывая общего лечения. Как и при всякой ингаляционной терапии следует помнить о потенциальной угрозе парадоксального бронхоспазма. В случае его возникновения необходимо прекратить использование препарата и назначить альтернативную терапию. Эозинофильная пневмония, крапивница, ангионевротический отек.

Дозировка.

Взрослые: Беклометазон дипропионат применяется в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в дозе от 200 мкг два раза в день до 200 мкг три-четыре раза в день. В более тяжелых случаях препарат может назначаться до 1000 мкг в день. По мере достижения терапевтического эффекта доза препарата может быть постепенно снижена. Для достижения оптимального контроля заболевания препарат следует применять регулярно.

Дети: По 100 мкг - два, три или четыре раза в день в зависимости от степени тяжести заболевания.

Больные, получающие кортикостероиды перорально. При назначении беклометазона дипропионата в дополнение к обычной поддерживающей дозе пероральных стероидов больной должен быть в состоянии ремиссии. Приблизительно через неделю начинают постепенно снижать дозу системного стероида путем уменьшения ежедневной дозы преднизолона или его эквивалентов на 1 мг с интервалами не менее недели. У пациентов длительно принимающих системные стероиды, особенно в больших дозах может наблюдаться подавление адено-гипоталамо-гипофизарной функции. У таких пациентов следует регулярно следить за уровнем кортизола плазмы крови, а дозу системного стероида снижать с осторожностью. Этим пациентам в экстренных ситуациях (стресс, операция и т.д.) могут потребоваться пероральные стероиды, в это же время следует увеличить дозу ингаляционного беклометазона дипропионата с постепенным снижением до обычной поддерживающей дозы.

Пациентам следует объяснить правила использования ингалятора Бекотид или Бекодисков с целью оптимального попадания препарата в дыхательные пути. Необходимо так же отметить, что регулярное использование препарата обеспечивает успех лечения.

Передозировка.

Острая токсичность беклометазона дипропионата низка. Единственный побочный эффект, следующий за ингаляцией высокой дозы препарата в течение короткого промежутка времени, проявляется в подавлении адено-гипоталамо-гипофизарной системы. Это не требует экстренных мер, лечение беклометазоном дипропионатом должно быть продолжено в рекомендуемой дозе, но обязательно контролировать уровень базального кортизола в плазме крови. Адено-гипоталамо-гипофизарная функция восстанавливается через один-два дня.

Снижение уровня кортизола плазмы наблюдалось у пациентов, получавших двойную дозу препарата по сравнению с рекомендуемой максимальной дозой.

Форма выпуска.

Ингалятор Бекотид 50 является аэрозолем с дозирующим устройством, содержащим 200 ингаляционных доз препарата, обеспечивающим поступление 50 мкг беклометазона дипропионата при одном нажатии на специальный клапан через мундштук в дыхательные пути.

Бекодиск. Каждый Бекодиск состоит из восьми симметрично расположенных пузырьков, запечатанных в двойной слой фольги. Каждый пузырек содержит смесь мельчайшего беклометазона дипропионата по 100 мкг или 200 мкг и более крупно размельченных частиц лактозы. Величина каждой дозы указана в центре диска, "Бекодиск 100 мкг" (бежевый) или "Бекодиск 200 мкг" (темно-коричневый). Бекодиски рассчитаны исключительно на применение с помощью специального устройства "Дискхалер Бекотид". Содержимое каждого пузырька, проколотого встроенной иглой, попадает в устройство дискового ингалятора, после чего больной может вдыхать препарат. Такой метод позволяет вводить лекарство даже при неглубоком дыхании.

Беклофорте.

Препарат беклометазона дипропионат повышенной дозировки (200мкг в одной дозе).

Триамцинолон.

Синонимы: Азмакорт.

Фармакодинамика.

Аналогична беклометазону. В терапевтических дозах не оказывает системного действия и не подавляет функции надпочечников.

Фармакокинетика.

В системный кровоток препарат практически не всасывается.

Побочные эффекты.

Головная боль, кашель, охриплость голоса, сухость слизистой оболочки рта, кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Дозировка.

Детям в возрасте 6-12 лет назначают по 100-200мкг (1-2 дозы) 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1.2мг.

Взрослым и детям старше 12 лет в начале лечения назначают по 200мкг (2 дозы) 3-4 раза в сутки. При тяжелом течении суточная доза составляет 1,2-1,6мг.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозоль для ингаляций 240 доз в одном флаконе. 1 доза содержит 100мкг триамцинолона ацетонида.

Флунисолид

Синонимы: Ингакорт.

Показания к применению.

Бронхиальная астма. Ингакорт также показан стероидозависимым астматикам, когда желательно сократить прием системных стероидов.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к любому из ингредиентов Ингаорта. Ингакорт не следует применять больным с легочной формой туберкулеза, грибковыми, микробными или вирусными инфекциями до получения ими специального лечения по поводу этих заболеваний. Поскольку действие Ингаорта не было изучено на детях до 6 лет, то этому контингенту больных он не может быть рекомендован и назначается только по жизненным показаниям.

Беременность.

Употребление во время беременности, не связанное с жизнеугрожающей необходимостью, нежелательно. Употребление Ингаорта в первый триместр беременности показано только по абсолютным показаниям. Достоверных данных о возможном риске употребления препарата во время беременности нет. Ингакорт может проникать в грудное молоко. Применение беременными или кормящими женщинами возможно только при наличии явного перевеса преимуществ препарата по сравнению с потенциальным риском его воздействия на мать, эмбрион, плод или грудного младенца. В частности, новорожденные от беременных, принимавших Ингакорт, должны быть тщательно обследованы на предмет функции надпочечников.

Побочные эффекты.

Лица с гиперчувствительностью дыхательных путей могут испытывать раздражение верхних дыхательных путей и кашель во время ингаляций. Как и в случае другой терапии ингаляциями, следует учитывать возможность потенциального парадоксального бронхоспазма. Терапевтические дозы могут вызвать дисфонию и кандидоз полости рта и глотки, требующий проведения противогрибковой терапии. Развитие кандидоза может быть сведено к минимуму, если принимать аэрозольные ингаляции до приема пищи и полоскать рот после ингаляции. Для предотвращения осаждения препарата в полости рта и глотки рекомендуется использовать специальный спейсер в устройстве для ингаляции.

Дозировка.

Обычные терапевтические дозы, рекомендуемые для *взрослых и детей*:

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 ингаляции два раза в день, утром и вечером, что соответствует 1,0 мг Ингаорта с последующим плавным переходом к приему индивидуально назначенной дозы.

Максимальная дневная доза не должна превышать 4-х ингаляций два раза в день, что соответствует 2,0 мг Ингаорта.

Данных для оправданного применения препарата детьми до 6 лет нет.

Детям от 6 лет и старше показано применение 2-х ингаляций два раза в день, что соответствует дневной дозе, равной 1,0 мг Ингаорта. Исследований по поводу применения более высоких доз препарата не проводилось. Ингакорт показано применять у детей только под строгим контролем со стороны взрос-

лых. Для достижения максимального эффекта от препарата его следует применять регулярно.

У лиц, чувствительных к препарату, улучшение функции легких обычно наступает через 1-4 недели от начала приема. Наиболее полный эффект достигается через 4-6 недель от начала лечения в терапевтических дозах. Увеличение дозы свыше рекомендуемой не сопровождается усилением эффекта; высокие дозы могут вызвать угнетение функции надпочечников. В том случае, если при лечении Ингакортом не достигается улучшения состояния, больному следует проконсультироваться с лечащим врачом. В этом случае лечение может быть дополнено другими препаратами.

Если больной испытывает нагрузку, связанную с серьезной инфекцией, травмой, хирургическим вмешательством или острым обострением бронхиальной астмы, то следует принимать полную дозу препарата, а кроме этого на короткий срок может потребоваться дополнительное применение системных стероидов.

Формы выпуска.

Дозированный аэрозоль с мундштуком 6 мл Дозированный аэрозоль с мундштуком и спейсером 6 мл. В одной аэрозольной дозе содержится: 0,255 мг гемигидрата флунизолида (измельченного), что эквивалентно 0,250 мг флунизолида.

Ингаляционные кортикостероиды пролонгированного действия.

Будесонид

Синонимы: Бенакорт, будесонид мите, будесонид форте, пульмикорт турбахалер.

Данный препарат относится к препаратам пролонгированного действия, обладающим большим сродством к глюкокортикоидным рецепторам бронхов, соответственно более высокой местной противовоспалительной и противоаллергической активностью за счет селективного действия на дыхательные пути.

Фармакодинамика.

Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и антиэкссудативное действие, которое при ингаляционном введении приводит к уменьшению бронхиальной обструкции. Механизм действия заключается в угнетении высвобождения медиаторов воспаления и аллергии, а также в уменьшении реактивности дыхательных путей. В процессе лечения улучшается функция внешнего дыхания, значительно уменьшается выраженность и частота возникновения одышки, приступов удушья, кашля и появляется возможность снизить дозы В₂ адреномиметиков. При применении в терапевтических дозах препарат практически не оказывает системного действия на организм и не влияет на углеводный, белковый, минеральные обмены.

Лечебный эффект проявляется через 3-4 дня, после начала ингаляций. Пациентам, которым не проводили системной глюкокортикоидной терапии, может потребоваться до 4 недель ингаляционной терапии до наступления кли-

нического улучшения и несколько месяцев до получения полного терапевтического эффекта.

Фармакокинетика.

Около 10% ингалируемой дозы попадает в легкие. При ингаляционном применении препарата максимальная его концентрация в плазме достигается через 15-45 минут, Биодоступность при ингаляции составляет 73% от вдыхаемой дозы.

При ингаляции до 90% дозы препарата проглатывается и подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Биодоступность этой части дозы составляет лишь 10,7%. Период полувыведения при ингаляциях около 2-х часов.

Лекарственное взаимодействие.

При одновременном назначении циметидина замедляется метаболизм будесонида в печени.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к препарату.

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 7 лет не исследована.

Беременность.

При необходимости назначения препарата в период беременности следует соотнести предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

Побочное действие.

Раздражение слизистой оболочки полости рта и глотки, кашель, охриплость голоса, боль в горле (к этому, как правило, приводит неправильная техника ингаляции), редко системные побочные эффекты.

Дозировка.

При бронхиальной астме тяжелого течения назначают: по 800-1600 мкг (4-8 доз) в 2 или 4 приема. Длительность лечения не менее 12 мес.

При бронхиальной астме средне-тяжелого течения назначают: по 600-1200 мкг (3-6 доз) в 2 или 4 приема. Длительность лечения не менее 9 мес.

При бронхиальной астме легкого персистирующего течения назначают: по 200-600 мкг (1-3 дозы) в 2 приема. Длительность лечения не менее 3 мес.

Детям старше 7 лет препарат назначают в суточной дозе 200-400 мкг в 2-4 приема. В период обострения бронхиальной астмы дозу препарата следует увеличить.

Разделение дневной дозы на 2 приема предпочтительнее, так как 12 часовой интервал между ингаляциями будесонида, поддерживает нормальную защитную функцию нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки.

Форма выпуска.

Порошок для ингаляций в циклохалере 400 доз, 1 доза содержит 200 мкг будесонида.

Порошок для ингаляций в капсулах 200 доз, 1 доза содержит 200 мкг будесонида.

Флутиказона пропионат

Синонимы: Фликсотид.

Ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов, предназначен для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы.

Фармакодинамика.

Глюкокортикоидный препарат для ингаляций. Обладает выраженным противовоспалительным действием, уменьшает выраженность симптомов и предотвращает обострение бронхиальной астмы. Системное действие препарата минимально - менее 1%.

У большинства пациентов в рекомендуемых дозировках препарат не влияет на функцию надпочечников. Начало лечебного эффекта препарата соответствует 4 - 7 дню с момента применения. Дозы препарата должны быть индивидуально подобраны в зависимости от степени тяжести заболевания, сопутствующей и предшествующей терапии.

Фармакокинетика.

Всасывание. Во время ингаляции 10-20% препарата попадает в легкие, остальная часть проглатывается.

Метаболизм. В процессе метаболизма в печени образуется лишь одно вещество, которое не обладает активностью.

Выведение. 87-100% проглоченной дозы выводится кишечником.

Интраназальное и ингаляционное применение препарата в терапевтических дозах практически не оказывает влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

Противопоказания.

Ингаляции флутиказона пропионата противопоказаны пациентам, имеющим в анамнезе гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата.

Беременность и лактация.

Лечение флутиказоном пропионатом во время беременности должно рассматриваться, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для плода.

Побочное действие.

Возможно развитие кандидоза полости рта и горла, охриплость голоса, развитие парадоксального бронхоспазма.

После применения ингалятора необходимо полоскать рот водой. Симптоматический кандидоз так же можно лечить местными противогрибковыми препаратами.

Дозировка.

Взрослые и дети старше 16 лет:

Рекомендуемая доза препарата от 100 до 1000 мкг два раза в день.

Бронхиальная астма легкой степени тяжести - 100 - 250 мкг два раза в день.

Бронхиальная астма средней степени тяжести - 250 - 500 мкг два раза в день.

Бронхиальная астма тяжелого течения - 500 -1000 мкг два раза в день.

Доза препарата может коррегироваться в зависимости от достижения контроля заболевания.

Начальная доза флутиказона пропионата может быть равна половине ежедневной дозы беклометазона дипропионата или эквивалентного ингаляционного стероида.

Дети старше 4 лет:

Рекомендуемая доза от 50 мкг до 100 мкг два раза в день. Лечение бронхиальной астмы должно проводиться под наблюдением врача, динамика заболевания должна оцениваться клинически и при помощи исследования функции внешнего дыхания. Увеличение использования короткодействующих бета-2-агонистов означает ухудшение течения заболевания и требует пересмотра плана лечения в сторону возможного увеличения дозы ингаляционного стероида.

Передозировка.

Проявляется временным подавлением функции коры надпочечников. Специальной терапии не требуется. Следует продолжить терапию в дозе, достаточной для контроля за бронхиальной астмой. Функция надпочечников восстановится через несколько дней.

Форма выпуска.

Дозированный аэрозольный ингалятор, высвобождающий при одном нажатии на специальный дозирующий клапан 50 мкг, 125 мкг, 250 мкг активного вещества - флутиказона пропионата.

Ротадиски Фликсотид.

Каждый ротадиск с флутиказоном пропионатом представляет собой блистер из двойной фольги, содержащей 4 равные дозы препарата симметрично расположенные на диске. Каждая доза содержит смесь флутиказона пропионата (50 мкг, 100 мкг, 250 мкг) и лактозы с более крупным размером частиц. Вдыхать препарат следует с помощью специального устройства дискхалера.

Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов							
Препараты	F при проглатывании, %	F при ингаляции, %	Эффект первого прохождения через печень, %	T1/2 из плазмы крови, ч	Vd, л/кг	Cl пл., л/кг	Местная противовоспалительная активность, ед
Беклометазона дипропионат	15-20	25	70	0,5	Нет данных	Нет данных	0,64
Флунизолид	20	30-40		1,6	1,8	1	0,34
Будесонид	11-13	26-38	90	1,7-3,4 (2,8)	4,3	1,4	1
Флутиказона пропионат	1	16-30	99	3,1	3,7	0,87	1

Триамцино- лонацетонид	10,6-23	22	80-90	1,4-2 (1,5)	1,2	1,2	0,27
---------------------------	---------	----	-------	----------------	-----	-----	------

Таблица 11.8

Расчетные эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов

<i>Взрослые</i>			
Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон дипропионат	200 - 500 мкг	500 - 1000 мкг	> 1000мкг
Будесонид	200 - 400 мкг	400 - 800 мкг	> 800 мкг
Флунизолид	500 - 1000 мкг	1000 - 2000 мкг	> 2000 мкг
Флутиказон	100 - 250 мкг	250 -500 мкг	> 500мкг
Триамсинолон ацетонид	400 -1000 мкг	1000 - 2000 мкг	> 2000 мкг
<i>Дети</i>			
Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон дипропионат	100 - 400 мкг	400 - 800 мкг	> 800мкг
Будесонид	100 - 200 мкг	200 - 400 мкг	> 400 мкг
Флунизолид	500 - 750 мкг	1000 - 1250 мкг	>1250 мкг
Флутиказон	100 - 200 мкг	200 - 500 мкг	> 500 мкг
Триамсинолон ацетонид	400 - 800 мкг	800 - 1200 мкг	> 1200 мкг

Глава 12.

Современные подходы к терапии заболеваний дыхательной системы

Острый тонзиллофарингит.

Терминология.

В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра выделяют "Стрептококковый фарингит" (002.0) и "Стрептококковый тонзиллит" (J03.0). В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины "тонзиллофарингит" и "фарингит".

Этиология.

Среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита и фарингита наибольшее значение имеет БГСА (бета-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА)).

Гораздо реже острый тонзиллит вызывают стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана), крайне редко - микоплазмы и хламидии. Причиной острого вирусного фарингита и тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейн- Барра, вирус Коксаки А и др.

Эпидемиология.

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и, реже, бессимптомные носители. Вероятность заражения увеличивается при высокой степени обсемененности и тесном контакте. Стрептококковый тонзиллит возникает чаще у детей в возрасте 5-15 лет, наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период. Вирусные фарингиты возникают преимущественно в зимние месяцы.

Чувствительность БГСА.

БГСА отличается высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. β -лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у БГСА не развилась резистентность. Основной проблемой является резистентность к макролидам, которая в России составляет 13-17%, при этом распространение получил М-фенотип резистентности, характеризующийся устойчивостью к макролидам и чувствительностью к линкосамидам (линкомицину и клиндамицину). Резистентность к тетрациклинам и сульфаниламидам в России превышает 60%. Кроме того, тетрациклины, сульфаниламиды, ко-тримоксазол не обеспечивают эрадикации БГСА и поэтому их не следует применять для лечения острых стрептококковых тонзиллитов, вызванных даже чувствительными к ним *in vitro* штаммами.

Цели антибиотикотерапии.

Целью антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита является эрадикация БГСА в ротоглотке, что ведет не только к ликвидации симптомов инфекции, но и предупреждает развитие ранних и поздних осложнений.

Показания для назначения антибактериальной терапии.

Антибактериальная терапия оправдана только при известной или пред-

полагаемой стрептококковой этиологии острого тонзиллита.

Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию резистентности к антибиотикам, а также может осложняться нежелательными лекарственными реакциями. Антибактериальная терапия может быть начата до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию острого тонзиллита.

Выбор антибиотиков

Учитывая высокую чувствительность БГСА к β -лактамам, препаратом I ряда (выбора) для лечения острого стрептококкового тонзиллита является пенициллин (феноксиметилпенициллин). Реже применяют оральные цефалоспорины. У пациентов с аллергией на β -лактамы следует применять макролиды или линкосамиды (Таблица 12.1).

При проведении антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита необходимо иметь в виду следующие факторы:

- для эрадикации БГСА необходим 10-дневный курс антибактериальной терапии (исключение составляет азитромицин, который применяется в течение 5 дней);
- раннее назначение антибиотиков значительно уменьшает длительность и тяжесть симптомов заболевания;
- повторное микробиологическое исследование по окончании терапии показано детям с ревматической лихорадкой в анамнезе, при наличии стрептококкового тонзиллита в организованных коллективах, а также при высокой заболеваемости ревматической лихорадкой и данном регионе.

Неэффективность терапии острого стрептококкового тонзиллита.

Под неэффективностью понимают

- ✓ сохранение клинической симптоматики заболевания более 72 ч после начала антибактериальной терапии,
- ✓ выделение БГСА по окончании курса лечения антибиотиками. Неудачи наиболее часто отмечаются у детей, получавших феноксиметилпенициллин, что может быть обусловлено недостаточной комплаентностью пациента в соблюдении предписанной схемы терапии (преждевременное прекращение приема препарата, уменьшение суточной дозы и т.п.); в подобных ситуациях показано однократное введение бензатин бензилпенициллина.
- ✓ наличием в ротоглотке ко-патогенов, вырабатывающих β -лактамазы, например при обострении хронического тонзиллита; в таких случаях рекомендуется курс лечения амоксициллином/клавуланатом или другими препаратами. При ликвидации клинической симптоматики острого тонзиллита и сохраняющемся выделении БГСА повторные курсы антибиотикотерапии целесообразны только при наличии ревматической лихорадки в анамнезе у пациента или членов его семьи.

Дозы и режим введения антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллите у детей

Антибиотик	Суточная доза	Связь с приемом пищи	Длительность лечения (дни)
Пенициллины			
Феноксиметилпенициллин ¹	0,375 г в 2 приема (<25 кг); 750 мг в 2 приема (>25 кг)	за 1 час до еды	10
Бензатин бензилпенициллин ²	600 тыс. ЕД в/м (<25 кг) 1,2 млн. ЕД в/м (>25кг);	независимо	однократно 10
Амоксициллин	0,375 г в 3 приема (<25 кг) 750 мг в 3 приема (>25 кг)		
Цефалоспорины			
Цефадроксил	30 мг/кг в 1 прием	независимо	10
<i>При непереносимости бета-лактамов</i>			
Макролиды			
Эритромицин ³	40 мг/ кг в 3 приема	за 1 час до еды	10
Азитромицин	12 мг/кг в 1 прием	за 1 час до еды	5
Кларитромицин	15 мг/кг в 2 приема	независимо	10
Мидекамицин	50 мг/кг в 2 приема	до еды	10
Рокситромицин	5 мг/кг в 2 приема	за 15 мин до еды	10
Спирамицин	3 млн ЕД в 2 приема	независимо	10
<i>При непереносимости макролидов и бета-лактамов</i>			
Линкосамиды			
Линкомицин	30 мг/кг в 3 приема	за 1-2 ч до еды	10
Клиндамицин	20 мг/кг в 3 приема	запивать большим количеством воды	10

Примечания:

1. Рекомендуются преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

2 Целесообразно назначать при:

а) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приема антибиотиков;

б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у ребенка или ближайших родственников;

в) неблагоприятных социально-бытовых условиях;

г) вспышках стрептококковой инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах и т.п.

3. Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие нежелательных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ошибки при терапии острого стрептококкового тонзиллита.

- пренебрежение микробиологическим исследованием;
- необоснованное предпочтение местного лечения (полоскание и др.) в ущерб системной антибиотикотерапии;
- недооценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов;
- назначение сульфаниламидов, ко-тримоксазола, тетрациклинов, фузидина, аминогликозидов;
- сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении.

Дифференциальная диагностика рецидивирующего стрептококкового тонзиллита и носительство БГСА.

Под рецидивирующим стрептококковым тонзиллитом следует понимать множественные эпизоды острого тонзиллита в течение нескольких месяцев с положительными результатами микробиологических исследований и/или экспресс-методов диагностики антигенов БГСА.

Критерии рецидивирующего стрептококкового тонзиллита:

- ✓ наличие клинических и эпидемиологических данных, указывающих на стрептококковую этиологию;
- ✓ отрицательные результаты микробиологических исследований между эпизодами заболевания;
- ✓ повышение титров противострептококковых антител после каждого случая тонзиллита.

Носителями БГСА являются в среднем около 20% детей школьного возраста в весенне-зимний период. Для носителей характерно отсутствие иммунологических реакций на микроорганизм. Учитывая низкий риск развития гнойных и негнойных осложнений, а также незначительную роль в распространении БГСА, хронические носители, как правило, не нуждаются в проведении антибактериальной терапии (Таблица 12.2).

Таблица 12.2

Антибактериальная терапия рецидивирующего стрептококкового тонзиллита, а также при неэффективности природных пенициллинов

Антибиотик	Суточная доза	Связь с приемом пищи	Длительность лечения (дни)
Амоксицилин/клавуланат	40 мг/кг* в 3 приема	в начале приема пищи	10
Цефуроксим аксетил	20 мг/кг в 2 приема	сразу после еды	10
Клиндамицин	20 мг/кг в 3 приема	запивать большим количеством воды	10
Линкомицин	30 мг/кг в 3 приема	за 1-2 ч до еды	10

* Рассчитывать по амоксициллину.

Показания к тонзиллэктомии

Тонзиллэктомия показана только после того, как были исчерпаны все возможности антибактериального и местного лечения (промывание лакун миндалин, УФО и другие).

Показания к тонзиллэктомии: местные осложнения стрептококкового тонзиллита (рецидивирующий паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс) и сопряженные с ним заболевания (о. ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит).

Острый средний отит.

Эпидемиология

Острый средний отит (ОСО) - это одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте; возникает как осложнение респираторных бактериальных и вирусных инфекций верхних дыхательных путей, чаще встречается у детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет.

Этиология

Основными бактериальными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae* (30%) и *Haemophilium influenzae* (38%), реже - *Moraxella catarrhalis* (1%), *Streptococcus pyogenes* (5,6%), *Staphylococcus aureus* (3,3%). Уточняется значение *Chlamydia* (по новой терминологии - *Chlamydophila*) *pneumoniae* в этиологии ОСО.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам

Чувствительность возбудителей ОСО к антибиотикам значительно варьирует в различных регионах. Общей тенденцией является нарастание резистентности пневмококков к пенициллину, макролидам и гемофильной палочки к ампициллину и амоксициллину. У пациентов, которые получали недавно курсы ампициллина, амоксициллина или пенициллина, значительно выше вероятность выделения микрофлоры, продуцирующей β -лактамазы.

В Центральной части России у *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, выделенных при ОСО, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином: 97,0% штаммов *S.pneumoniae* чувствительны к амоксициллину, 100% - к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму; 98% штаммов *H.influenzae* чувствительны к амоксициллину, 100% - к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму.

Основной проблемой является высокая резистентность пневмококка и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу: резистентность отмечена у 35% штаммов *S.pneumoniae* и 18% *H.influenzae*.

Показания для назначения антибактериальной терапии

- ✓ При среднетяжелом и тяжелом течении антибиотики применяют почти всегда, особенно у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38°C, в течение суток можно ограничиться только симптоматической терапией. Однако при отсутствии положительной динамики в симптомах заболевания в течение 24 часов необходимо начинать антибактериальную терапию.
- ✓ Следует иметь в виду хорошо известные данные о том, что в 60% случаев ОСО разрешается без применения антибиотиков. Это характерно для ОСО у детей старше 2-х лет с благоприятным фоном, из благополучных семей, когда заболевание вызвано вирусами или гемофильной палочкой.

Выбор антибиотиков

Выбор эмпирической терапии ОСО целесообразно проводить на основе региональных данных по распространенности клинически значимых возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, с учетом тяжести состояния ребенка. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию бактериальной резистентности к антибиотикам, нежелательным лекарственным реакциям.

1. При впервые возникшем ОСО или у детей, не получавших антибиотики в течение предыдущего месяца (Таблица 12.3).

Таблица 12.3

Режим дозирования антибиотиков при остром среднем отите, впервые возникшем, или у детей, не получавших антибиотики в течение предыдущего месяца

Антибиотик	Доза (мг/кг/день)	Кратность/день	Курс, дни	Особенность приема
<i>Препарат выбора:</i>				
Амоксициллин	40	3	7	Внутрь, независимо от еды
<i>Альтернативные препараты:</i>				
Азитромицин	10	1	3	Внутрь, за 1 ч до еды
Кларитромицин	15	2	7	Внутрь, независимо от еды
Рокситромицин	5-8	2	7	Внутрь, за 15 мин до еды

При легком и среднетяжелом течении ОСО лечение проводится только пероральными антибактериальными препаратами, длительность курса 5-7 дней.

2. При ОСО у детей, получавших антибиотики в течение предыдущего месяца, у часто болеющих детей, при неэффективности амоксициллина после 3-х дней приема (Таблица 12.4):

Таблица 12.4

Режим дозирования антибиотиков при остром среднем отите у детей, получавших антибиотики в течение предыдущего месяца, у часто болеющих детей, при неэффективности амоксициллина после 3-х дней приема

Антибиотик	Доза (мг/кг/день)	Кратность/день	Курс, дни	Особенность приема
<i>Препарат выбора:</i>				
Амоксициллин/ клавуланат	40 (по амоксициллину)	3	7	Внутрь, в начале приема пищи
<i>Альтернативные препараты:</i>				
Цефтриаксон	50	1	3	Внутримышечно
Цефуроксим- аксетил	30	2	7	Внутрь, во время еды
Азитромицин	10	1	3	Внутрь, за 1 час до еды
Кларитромицин	15	2	7	Внутрь, независимо от еды
Рокситромицин	5-8	2	7	Внутрь, за 15 мин до еды

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии:

- Назначение антибиотиков, неадекватных по спектру (оксациллин, ампиокс, эритромицин, линкомицин, гентамицин, сульфаниламиды).
- Назначение потенциально токсичных антибиотиков (ко-тримоксазол, хлорамфеникол, аминогликозиды, тетрациклины).
- Парентеральное введение антибиотиков (исключение: цефтриаксон - 50 мг/кг/день, 1-3 инъекции).
- Неправильный выбор дозы (часто ниже необходимой) и режима дозирования (несоблюдение кратности введения, без учета приема пищи).

Лечение синусита

Эпидемиология

Синусит относится к числу самых распространенных заболеваний; острый синусит является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции (в 5-10%) и с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах.

- Основными возбудителями синусита являются при остром синусите - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, реже - *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы;
- При остром и обострении хронического синусита - спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого синусита;
- При хроническом синусите - возрастает значение анаэробов, так же встречаются золотистый стафилококк, пневмококк, гемофильная палочка, грамотрицательные бактерии, иногда грибы.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Чувствительность возбудителей синуситов к антибиотикам значительно варьирует в различных регионах. Общей тенденцией является нарастание резистентности пневмококков к пенициллину, макролидам и гемофильной палочки к ампициллину и амоксициллину. У пациентов, которые получали недавно курсы ампициллина, амоксициллина или пенициллина значительно выше вероятность выделения микрофлоры, продуцирующей β-лактамазы.

По данным, полученным у взрослых пациентов с острым синуситом в России, у *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, выделенных при острых синуситах, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином:

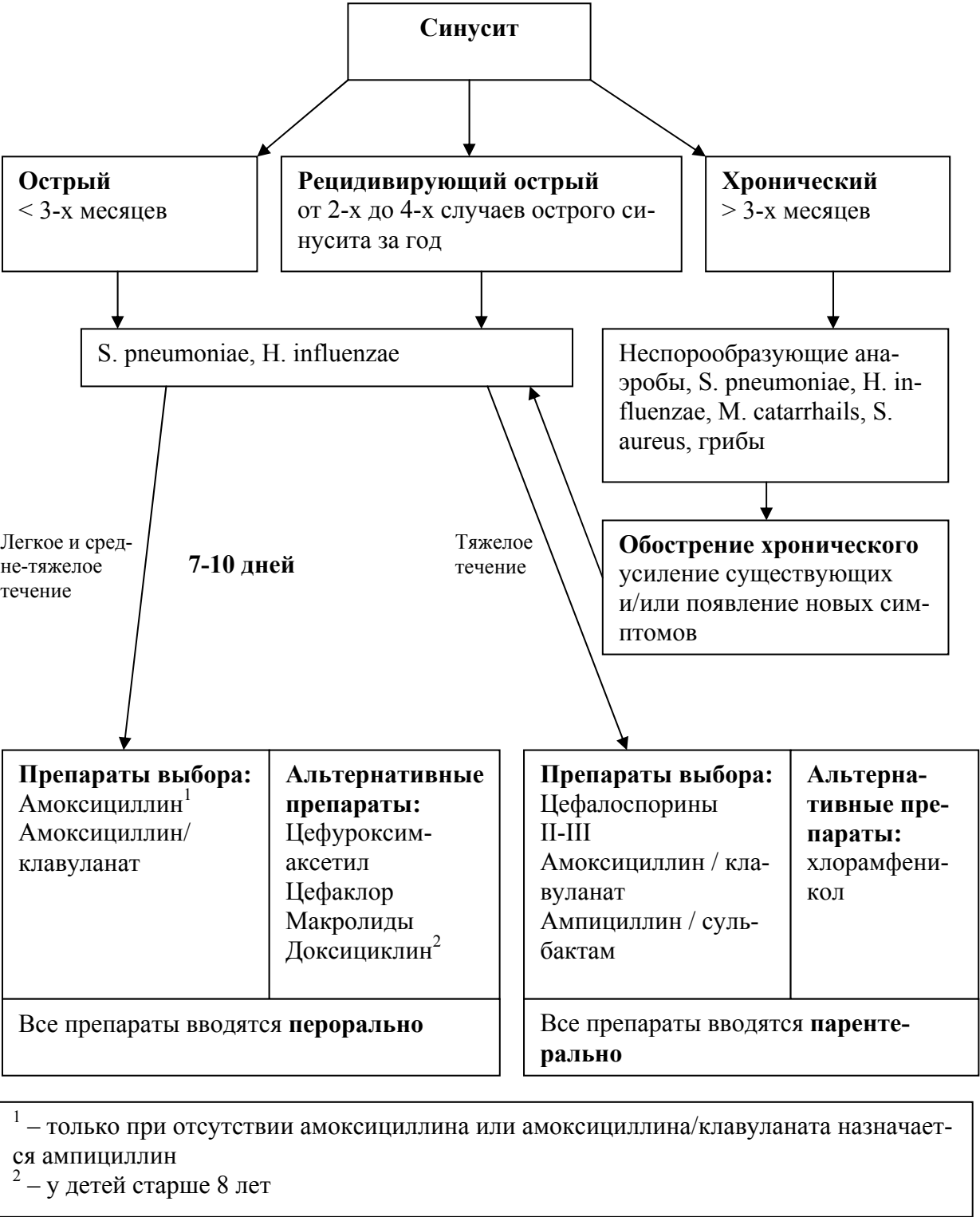
97,0% штаммов *S.pneumoniae* чувствительны к пенициллину, 100% - к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму;

100% штаммов *H.influenzae* чувствительны к амоксициллину/клавуланату; 88,9% - к ампициллину и цефуроксиму.

Основной проблемой является высокая резистентность пневмококка и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу. Умеренный и высокий уровень резистентности отмечен у 40,0% *S.pneumoniae* и 22,0% *H.influenzae*.

Рисунок 12.1

Алгоритм ведения больных с синуситом в зависимости от форм патологии.



Выбор антибиотиков.

При острых процессах в подавляющем большинстве случаев антибиотики назначают эмпирически, на основе данных о преобладающих возбудителях, их резистентности в регионе и с учетом тяжести состояния (Рисунок 12.1 и Табли-

ца 12.5).

При легком и среднетяжелом течении:

➤ *Препараты выбора:*

Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

➤ *Альтернативные препараты:*

Цефалоспорины (цефуроксим-аксетил, цефаклор); макролиды.

Таблица 12.5

Дозы и режимы введения антибиотиков при синусите у детей.

Антибиотики для приема внутрь		
Препарат	Режим дозирования	Связь с приемом пищи
Препараты выбора		
Амоксициллин	40 мг/кг/сут. в 3 приема	Независимо от еды
Амоксициллин/ клавулапат	40 мг (по амоксициллину) /кг/сут. в 3 приема	Во время еды
Альтернативные препараты		
Ампициллин	50 мг/кг/сут. в 4 приема	За 1 час до еды
Цефуроксим-аксетил	30 мг/кг/сут. в 2 приема	Во время еды
Цефаклор	40 мг/кг/сут. в 3 приема	Независимо от еды
Азитромицин	10 мг/кг/сут. в 1 прием, 3 дня	За 1 час до еды
Кларитромицин	7,5 мг/кг/сут. в 2 приема	Независимо от еды
Доксициклин*	2,2 мг/кг/сут. в 1 прием	Независимо от еды
Антибиотики для парентерального введения		
Препарат	Режим дозирования	
Цефалоспорины		
Цефуроксим	50- 100 мг/кг/сут. в 3 введ., в/м, в/в	
Цефтриаксон	50-100 мг/кг/сут. в 1 введ., в/м, в/в	
Цефотаксим	50-100 мг/кг/сут. в 3 введ., в/м, в/в	
Цефоперазон	50-100 мг/кг/сут. в 2-3 введ., в/м, в/в	
Цефтазидим	50 мг/кг/сут, в 2-3 введ., в/м, в/в	
Цефепим	50-100 мг/кг/сут. в 2 введ., в/м, в/в	
Ингибиторзащищенные аминопенициллины		
Амоксициллин/ клавуланат	90-120 мг/кг/сут. в 3-4 введ., в/в	
Ампициллин/ сульбактам	150 мг/кг/сут. в 3-4 введ., в/м, в/в	
Ингибиторзащищенные антисинегнойные пенициллины		
Тикарциллин/ клавуланат	75 мг/кг/сут. в 4 введ., в/в	
Карбапенемы		
Имипенем, Меропенем	60 мг/кг/сут. в 4 введ., в/в, в/м	
Антибиотики разных групп		
Хлорамфеникол	50 мг/кг/сут. в 4 введ., в/м, в/в	
*у детей старше 8 лет.		

При тяжелом течении:

- Ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) парентерально; цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) парентерально; при аллергии к β -лактамам: хлорамфеникол парентерально.

При хронических процессах (сохранение симптомов более 3 месяцев или наличии 6 и более рецидивов за год) перед назначением антибиотика особенно важно проведение микробиологического исследования содержимого синусов.

Учитывая более частое вовлечение анаэробов, предпочтение отдают амоксициллину/клавуланату вследствие его высокой антианаэробной активности.

При легком и среднетяжелом течении терапию следует проводить пероральными препаратами.

При тяжелом течении лечение необходимо начинать с парентерального введения и затем, по мере улучшения состояния, обычно на 3-4 день, переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия). Возможно введение антибиотиков непосредственно в верхнечелюстную пазуху через естественное отверстие или пункционную иглу.

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии.

1. Не следует при остром синусите назначать линкомицин (не действует на *H.influenzae*), оксациллин (мало активен против пневмококка, не действует на *H.influenzae*), гентамицин (не действует на *S.pneumoniae* и *H.influenzae*). Котримоксазол не может быть рекомендован к широкому применению при синусите из-за высокой резистентности к нему *S.pneumoniae* и *H.influenzae* и высокого риска развития тяжелых токсико-аллергических реакций (синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла), Фторхинолоны нельзя применять у детей.

2. Неверный путь введения препарата.

В амбулаторных условиях не следует вводить антибиотики внутримышечно. Основу терапии должен составлять пероральный прием. В стационаре при тяжелых формах синусита по мере улучшения состояния также следует переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия).

ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Хронический бронхит - заболевание, связанное с длительным воздействием неспецифических раздражителей (табачный дым и др.) на дыхательные пути, сопровождающееся гиперсекрецией слизи и воспалительно-дегенеративными изменениями бронхов и легочной ткани. Ключевой признак заболевания - хронический продуктивный кашель, наблюдаемый на протяжении по меньшей мере 3 мес. в течение 2 последовательных лет при исключении других заболеваний/патологических состояний (туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др.).

Обострение хронического бронхита сопровождается усилением кашля, одышки, увеличением объема выделяемой мокроты, гнойным ее характером

и/или повышением температуры тела. Бактериальные и вирусные инфекции ответственны за обострения хронического бронхита в 1/2-2/3 случаев. Другими причинами обострения заболевания могут быть аллергены, загрязнители атмосферного воздуха и т.д.

Основные возбудители

Среди бактериальных возбудителей *обострений хронического бронхита* ключевое положение занимают *H.influenzae*, *S.pneumoniae* и *M.catarrhalis*. В особых клинических ситуациях (возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания, выраженные нарушения бронхиальной проходимости - ОФВ₁ меньше 50% должных величин, постоянное отделение гнойной мокроты) определенное этиологическое значение приобретают *P.aeruginosa*, *S.aureus*, энтеробактерии. Около 30% инфекционнозависимых обострений заболевания обусловлены вирусами гриппа/парагриппа, РСВ, риновирусами, коронавирусами.

Выбор антимикробных препаратов

При выборе АМП необходимо учитывать предполагаемого возбудителя, возраст пациента, выраженность синдрома бронхиальной обструкции, частоту обострений, наличие сопутствующих заболеваний, применение глюкокортикоидов (Таблица 12.6).

Таблица 12.6

Выбор антимикробных препаратов при обострении хронического бронхита

Особенности нозологической формы	Основной возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция (ОФВ ₁ 50%), без сопутствующих заболеваний, редкие обострения (менее 4 раз в год)	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i>	Амоксициллин Доксициклин	Амоксициллин/клавуланат Азитромицин Кларитромицин Левифлоксацин Моксифлоксацин
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Возраст 65 лет и старше и/или выраженная бронхообструкция (ОФВ ₁ < 50%), частые обострения (от 4 раз в год), сопутствующие заболевания, истощение, длительная терапия глюкокортикоидами, продолжительность заболевания более 10 лет	<i>H.influenzae</i> (возрастает удельный вес β-лактамазопозитивных штаммов) <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> Иногда <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат Левифлоксацин Моксифлоксацин	
Постоянное отделение гнойной мокроты, частые обострения	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Антисинегнойные β-лактамы Азтреонам

В связи с тем, что обострение хронического бронхита в большинстве случаев имеет нетяжелое течение, предпочтение следует отдавать АМП для приема внутрь. В случае тяжелого обострения у ослабленных пациентов или у тех, кто находится в стационаре, может потребоваться парентеральное введение АМП.

При обострении хронического бронхита рекомендованная длительность антибактериальной терапии составляет 7-10 дней.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ.

У детей такая нозологическая форма, как обострение хронического бронхита, практически не встречается. Острый бронхит, имеющий у взрослых, как правило, вирусную этиологию и не требующий назначения АМП, в детском возрасте может ассоциироваться с наслоением бактериальной флоры (пневмококк, микоплазмы, хламидии). Поэтому при остром бронхите у детей в редких случаях может потребоваться проведение антибиотикотерапии. Препаратами выбора являются амоксициллин или современные макролиды.

ПНЕВМОНИЯ

Пневмония - острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией.

Клинически значимым является подразделение пневмонии на *внебольничную* и *нозокомиальную (госпитальную, внутрибольничную)*. Такое деление пневмоний никак не связано с тяжестью их течения. Основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

Нозокомиальная пневмония - пневмония, которая развивается у пациента не ранее чем через 48 ч от момента госпитализации и не находившаяся в периоде инкубации.

Пневмококк остается наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии. Два других микроорганизма - *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae* - часто встречаются у людей молодого и среднего возраста (до 20-30%), а их этиологическая роль у пациентов старших возрастных групп менее значительна (1-3%). *L.pneumophila* - редкий возбудитель внебольничной пневмонии, однако легионеллезная пневмония занимает второе место (после пневмококковой) по частоте летальности. *H.influenzae* чаще вызывает пневмонию у курильщиков, а также на фоне хронического бронхита. *E.coli* и *K.pneumoniae* (реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*) встречаются, как правило, у пациентов с факторами риска (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность и др.). Вероятность стафилококковой пневмонии (*S.aureus*) возрастает у людей пожилого возраста или у людей, переболевших гриппом (Таблица 12.7).

Таблица 12.7

Этиология внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>S.pneumoniae</i>	30,5
<i>M.pneumoniae</i>	12,5
<i>C.pneumoniae</i>	12,5
<i>L.pneumophila</i>	4,8
<i>H.influenzae</i>	4,5
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3,0
<i>S.aureus</i>	0,5
Другие возбудители	2,0
Возбудитель не обнаружен	39,5

Нозокомиальная пневмония

В этиологии нозокомиальной пневмонии преобладает грамотрицательная микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* (Таблица 12.8).

Таблица 12.8

Этиология нозокомиальной пневмонии

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>P.aeruginosa</i>	25-35
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	25-35
<i>S.aureus</i>	15-35
Анаэробы (обычно в сочетании с грамотрицательными бактериями)	10-30
<i>H.influenzae</i>	10-20
<i>S.pneumoniae</i>	10-20

Выделяют особый тип нозокомиальной пневмонии - вентилятор-ассоциированную пневмонию, этиология которой зависит от длительности пребывания пациента на ИВЛ. При так называемой ранней ВАП (развитие в первые 4 дня нахождения на ИВЛ) наиболее вероятными возбудителями являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* (MSSA) и другие представители нормальной микрофлоры полости рта. Развитие поздней ВАП (более 4 дней нахождения на ИВЛ) ассоциируется с *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., представителями се-

мейства *Enterobacteriaceae* и реже MRSA.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

S.pneumoniae: в России большинство штаммов чувствительны к пенициллину, что позволяет использовать при лечении ВП амоксициллин и цефалоспорины. К ко-тримоксазолу более 1/3 штаммов пневмококка устойчивы. Пневмококки полностью устойчивы к гентамицину и другим аминогликозидам, поэтому терапия ВП антибиотиками данной группы в амбулаторных условиях недопустима.

S.pyogenes и стрептококк группы В (*S.agalactiae*) всегда чувствительны к пенициллинам и цефалоспорином.

H.influenzae: большинство штаммов чувствительно к аминопенициллинам (АМО, АМП), азитромицину, ЦС II— IV. Резистентность к аминопенициллинам обусловлена продукцией β-лактамаз, но при этом сохраняется высокая чувствительность к АМО/КК и ЦС II-IV.

Стафилококки: сохраняется чувствительность внебольничных штаммов к оксациллину, ингибиторозащищенным пенициллинам, линкосамидам, цефалоспорином.

Грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli* и др.) чаще всего резистентны к аминопенициллинам, при подозрении на эти возбудители следует отдавать предпочтение ингибиторозащищенным аминопенициллинам (АМО/КК, АМП/СУЛ) или ЦС-III.

Атипичные возбудители - хламидии (*C.trachomatis*, *S.pneumoniae*) и микоплазмы (*M. pneumoniae*) - чувствительны к макролидам и тетрациклинам.

Пути введения антимикробных препаратов.

В лечении амбулаторных форм внебольничной пневмонии предпочтение следует отдавать АМП для приема внутрь. Однако, при тяжелом течении инфекций АМП необходимо вводить в/в. В последнем случае высокоэффективной является и ступенчатая терапия, которая предполагает переход с парентерального на пероральный путь введения. Переход следует осуществлять при стабилизации течения или улучшении клинической картины заболевания (в среднем через 2-3 дня от начала лечения).

Критерии для госпитализации.

- Возраст старше 70 лет
- Сопутствующие хронические заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), застойная сердечная недостаточность, хронические гепатиты, хронические нефриты, сахарный диабет, алкоголизм, наркомании или токсикомании, иммунодефициты
- Неэффективное амбулаторное лечение в течение 3-х дней
- Нарушения сознания (спутанность сознания, заторможенность и т.д.)
- Возможная аспирация
- Частота дыхания >30 в минуту
- Нестабильная гемодинамика
- Септический шок
- Инфекционные метастазы
- Многодолевое поражение

- Экссудативный плеврит
- Абсцедирование
- Лейкопения <4000 в 1 мкл или лейкоцитоз >20000 в 1 мкл
- Анемия (при показателях гемоглобина <90 г/л)
- Почечная недостаточность (мочевина >7 ммоль/л)
- Социальные показания.

Критерии для проведения интенсивной терапии.

- Дыхательная недостаточность: отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси - PO_2/FiO_2 <250 (<200 при ХОБЛ), признаки утомления диафрагмы, необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ)

- Недостаточность кровообращения: шок (систолическое АД <90 мм рт.ст., диастолическое АД <60 мм рт.ст.), необходимость введения вазоконстрикторов чаще чем через 4 часа, диурез <20 мл/ч

- Острая почечная недостаточность и необходимость диализа
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

- Менингит

- Кома.

Длительность терапии.

При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта бывает достаточно 7—10 дней.

При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной, хламидийной или легионеллезной пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть большей из-за риска рецидива инфекции - 2-3 нед.

Длительность применения АМП при осложненной *внебольничной пневмонии* и *нозокомиальной пневмонии* определяют индивидуально.

В любом случае сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В большинстве случаев разрешение этих признаков происходит самостоятельно с течением времени.

Выбор антимикробных препаратов

При лечении пациентов с внебольничной пневмонией следует дифференцированно подходить к выбору АМП с учетом возраста, тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний, места нахождения пациента (на дому, в общей палате стационара, в ОРИТ), предшествующей антимикробной терапии, применения глюкокортикоидов и др.

Можно выделить несколько основных критериев, на которых базируется эмпирический выбор антибактериальной терапии при пневмониях.

Критерий 1.

Выбор препарата основан на классификации пневмоний на внебольничные и госпитальные. Спектр наиболее вероятных возбудителей при этих двух формах заболевания и их чувствительность к антибиотикам принципиально отличаются, что, соответственно, требует назначения

Выбор антибиотиков при внебольничной пневмонии у взрослых

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Нетяжелое течение, возраст до 50 лет без сопутствующих заболеваний. Лечение на дому	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>C.pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды	Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин
Нетяжелое течение у пациентов с факторами риска АРП или грамотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес и др.). Лечение на дому		Цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавуланат + макролид, доксициклин или монотерапия фторхинолоном III-IV поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин)	Цефтриаксон в/м
Нетяжелое течение, возраст до 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями. Лечение в отделении общего профиля	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> Enterobacteriaceae <i>Legionella</i> spp. <i>C.pneumoniae</i>	Бензилпенициллин, ампициллин + макролид	Цефалоспорины II-III поколения + макролид; Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин
Тяжелое течение независимо от возраста. Лечение в ОРИТ	<i>S.pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. Enterobacteriaceae <i>S.aureus</i> <i>C.pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + макролид; Цефалоспорины III-IV поколения + макролид; Левифлоксацин + цефотаксим или цефтриаксон	Фторхинолоны (в/в) Карбапенемы

различных антибактериальных препаратов. При внебольничных пневмониях - это пенициллины (особенно в сочетании с ингибиторами β -лактамаз) и макролиды. Некоторые рекомендации предусматривают назначение тетрациклинов и комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол). При госпитальных пневмониях предпочтение отдается антибиотикам, действующим на грамотрицательные микроорганизмы, стафилококки и анаэробы (цефалоспорины II-III-IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны (левофлоксацин и др.), ванкомицин (Таблица 12.9, 12.10 и 12.11).

Таблица 12.10

Выбор антибиотиков при нозокомиальной пневмонии

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, без факторов риска* или ранние ВАП	<i>S.pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H.influenzae</i> Реже: <i>Pseudomonas</i> spp., <i>S.aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Цефалоспорины II-III поколения (кроме цефтази-дима)	Фторхинолоны Цефепим Цефоперазон/сульбактам
Поздние вентиляционные пневмонии или пневмонии, возникшие в отделениях общего профиля, при наличии факторов риска*	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>S.aureus</i> (включая MRSA)	Цефепим Цефтазидим, цефоперазон + аминогликозид Имипенем \pm аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/ сульбактам, тикарциллин/ клавуланат или пиперациллин/ тазобактам \pm аминогликозид.

*Факторы риска:

- ✓ недавняя абдоминальная операция, аспирация - анаэробы;
- ✓ кома, травма головы, диабет, ХПН, грипп, "в/в наркоманы" - *S.aureus*;
- ✓ цитостатики, нейтропения - *Legionella* spp., *P.aeruginosa*, *Aspergillus* spp.;
- ✓ длительное пребывание в ОРИТ, лечение кортикостероидами, антибиотиками, бронхоэктазы, муковисцидоз - *P.aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.

Выбор антибактериальных препаратов у детей с ОВП

Возраст	Наиболее частые возбудители	Препарат выбора	Альтернативный препарат
Новорожденные	Стрептококк группы В, Enterobacteriaceae (E.coli и др.)	АМП+АГ (в т.ч. при листериозе), АМО/КК или АМП/СУЛ±АГ	Цефотаксим ± АГ ± АМП
1 — 3 мес	Вирусы, Enterobacteriaceae (E.coli и др.), H.influenzae, C.trachomatis, S.aureus	АМО/КК, АМП/СУЛ, АМП+Макролид	ЦС II-III
3 мес - 5 лет	Вирусы, S. pneumoniae, H.influenzae	Внутрь: АМО, АМО/КК, макролид	Внутрь: ЦС-II, эритромицин. Парентерально: АМП, ЦС II-III
> 5 лет	S.pneumoniae, M. pneumoniae, C.pneumoniae	Внутрь: АМО, макролид	Внутрь: АМО/КК, ЦС-II Парентерально: пенициллин, ЦС II-III, линкосамиды
Осложненная ВП (плеврит, деструкция)	S.pneumoniae, H.influenzae, Enterobacteriaceae, S.aureus	Парентерально: АМО/КК, АМП/СУЛ	Парентерально: ЦС II-IV, цефазолин + АГ, линкосамиды + АГ, карбапенемы

АГ - аминогликозиды, АМП - ампициллин, АМО - амоксициллин, КК - клавулановая кислота, СУЛ - сульбактам, ЦС II-IV - цефалоспорины II-IV поколений: II - цефуросим, III - цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, IV - цефепим

Критерий 2.

Другой критерий для рационального эмпирического выбора антибиотика, важность которого также подтверждена результатами массовых эпидемиологических исследований, - это возраст больного: моложе или старше 60 лет.

Критерий 3.

Следующий критерий для выбора антибактериальной терапии чрезвычайно важен - это тяжесть заболевания. Если при легком течении у врача есть время для подбора и оценки эффективности антибиотика в течение 3-х дней, то при тяжелом состоянии этого времени нет - больной может погибнуть во время “интеллектуальных упражнений” врача по подбору антибактериального препарата. Следовательно, при тяжелом состоянии пациента лечение следует сразу же начинать с назначения антибиотика или комбинации препаратов, спектр активности которых включает всех возможных возбудителей.

Прогностически очень важным является быстрое, не позже 4 ч после постановки диагноза, начало антимикробной терапии.

При выборе АМП у пациента с нозокомиальной пневмонией учитывается характер отделения, в котором он находится (общего профиля или ОРИТ) (Таблица 12.12 12.13), применение ИВЛ. Эмпирическая терапия планируется на основании локальных данных о чувствительности вероятных возбудителей.

Таблица 12.12

**Лечение тяжелой внебольничной пневмонии
в терапевтическом отделении**

	Пациенты без сопутствующих заболеваний	Пациенты с сопутствующими заболеваниями
Микроорганизмы	S.pneumoniae Legionella spp. H.influenzae M.pneumoniae S.aureus C.pneumoniae	S.pneumoniae H.influenzae Грамотрицательные бактерии Анаэробы Legionella spp. S.aureus
Антибиотики	Цефалоспорины II-III поколения (цефотаксим и др.) + макролид + рифампицин. Фторхинолоны (левофлоксацин). При аллергии к пенициллину ко-тримоксазол + макролид.	Те же антибиотики

Таблица 12.13

**Лечение тяжелой внебольничной пневмонии
в блоке интенсивной терапии**

	Пациенты без сопутствующих заболеваний	Пациенты с сопутствующими заболеваниями
Микроорганизмы	S.pneumoniae Legionella spp. H.influenzae Грамотрицательные бактерии M.pneumoniae S.aureus C.pneumoniae	S.pneumoniae H.influenzae Грамотрицательные бактерии Legionella spp. S.aureus
Антибиотики	Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим) или карбапенемы (имипенем, меропенем) или фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин). При подозрении на Legionella spp. Или «атипичных» возбудителей – те же препараты + макролид ± рифампицин	Те же антибиотики

Обязательно исследование мокроты, при этом желательно получение материала инвазивными методами с количественной оценкой результатов, и гемокультуры.

Основу терапии ВП составляют β -лактамы (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III поколений) и макролиды. Неэффективность начальной терапии β -лактамами может говорить как о резистентности микрофлоры, так и об «атипичной» этиологии ВП (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).

Критерии прекращения антибиотикотерапии:

- 3-4 дня нормальной температуры тела (менее 37,5°C);
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие лейкоцитоза;
- положительная динамика основных симптомов заболевания.

В среднем продолжительность антибактериальной терапии пневмонии составляет 7, реже - 10 дней. При установленной стафилококковой этиологии пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть увеличена до 10-14 дней (Таблица 12.14).

Таблица 12.14

Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии у больных пневмонией

Особенности пневмонии	Сроки лечения, сут
Нетяжелая пневмония, лечение в амбулаторных условиях	7
Нетяжелая пневмония, лечение в условиях стационара	7
Тяжелая пневмония, лечение в условиях стационара	10
Пневмония, вызванная <i>Legionella</i> spp.	14-21
Пневмония, вызванная атипичной инфекцией	14
Пневмония, вызванная <i>V. pneumoniae</i> (неосложненная)	7
Пневмония, вызванная <i>S. aureus</i>	14-21
Пневмония, вызванная грамотрицательными энтеробактериями	14-21

В ряде случаев выбор antimicrobных препаратов зависит и от определенных клинических ситуаций. Во многом это обусловлено изменением этиологического агента. В связи с этим данной категории пациентов требуется коррекция режимов дозирования и особый подход к выбору стартовой эмпирической антибактериальной терапии. В таблице 12.15 предложены основные antimicrobные препараты в зависимости от клинической ситуации.

Выбор антибактериального препарата в особых клинических случаях при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей

Клинические ситуации	Возбудители	Препараты 1 ряда
Алкоголизм Сахарный диабет	Enterobacteriaceae S.pneumoniae	Амоксициллин/клавуланат Цефтриаксон Левифлоксацин Моксифлоксацин
Деструкция Абсцедирование	S.aureus Анаэробы K.pneumoniae	Амоксициллин/клавуланат Цефтриаксон + линкомицин (клиндамицин) Моксифлоксацин
Бронхоэктазы Муковисцидоз	P. aeruginosa S.aureus	Ципрофлоксацин Цефтазидим
ВИЧ-инфицированные	Enterobacteriaceae P. carinii	Ко-тримоксазол + фторхинолон

Особенности лечения инфекций НДП при беременности.

При проведении антибактериальной терапии у беременных женщин следует учитывать соотношение эффективности и безопасности препаратов. Недопустимо применение фторхинолонов в течение всего периода беременности, ко-тримоксазола в I и III триместрах, а метронидазола - в I триместре беременности. Аминогликозиды можно использовать только по жизненным показаниям. При назначении макролидов предпочтение следует отдавать эритромицину, спирамицину, азитромицину, нельзя применять кларитромицин.

Типичные ошибки при ведении больных с инфекциями нижних дыхательных путей.

В лечебно – профилактических учреждениях довольно часто лекарственные средства назначаются не на основании стандартов оказания медицинской помощи, а врач руководствуется социальным положением пациента, собственным опытом и сложившимся стереотипом лечения. В этой связи необходимо предостеречь практикующих врачей от наиболее распространенных ошибок при проведении антибактериальной терапии у больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Это позволит избежать нерациональной фармакотерапии и сократить затраты на оказание медицинской помощи пациентам. Типичные ошибки при проведении фармакотерапии антимикробными средствами представлены в таблице 12.16.

Типичные ошибки при антибиотикотерапии инфекций НДП

По выбору препарата	
Гентамицин при внебольничной пневмонии	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и атипичных микроорганизмов
Ампициллин внутрь при внебольничной пневмонии	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ко-тримоксазол при внебольничной пневмонии	Распространенность в России резистентных <i>S.pneumoniae</i> и <i>H.influenzae</i> , частые кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Рутинное назначение нистатина	Отсутствие доказательств клинической эффективности нистатина при кандидозе у пациентов без иммунодефицита, необоснованные экономические затраты
По срокам начала антибиотикотерапии	
Позднее начало антибиотикотерапии	Назначение АМП позже 4 ч после установления диагноза внебольничной пневмонии ведет к увеличению смертности
По длительности терапии	
Частая смена АМП в процессе лечения, "объясняемая" опасностью развития резистентности	Показания для замены АМП: а) клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48-72 ч терапии; б) развитие серьезных НР, требующих отмены АМП; в) высокая потенциальная токсичность АМП (например, аминогликозидов), ограничивающая длительность их применения
Продолжение антибиотикотерапии при сохранении отдельных рентгенологических и/или лабораторных изменений вплоть до их полного исчезновения	Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии

Бронхиальная астма

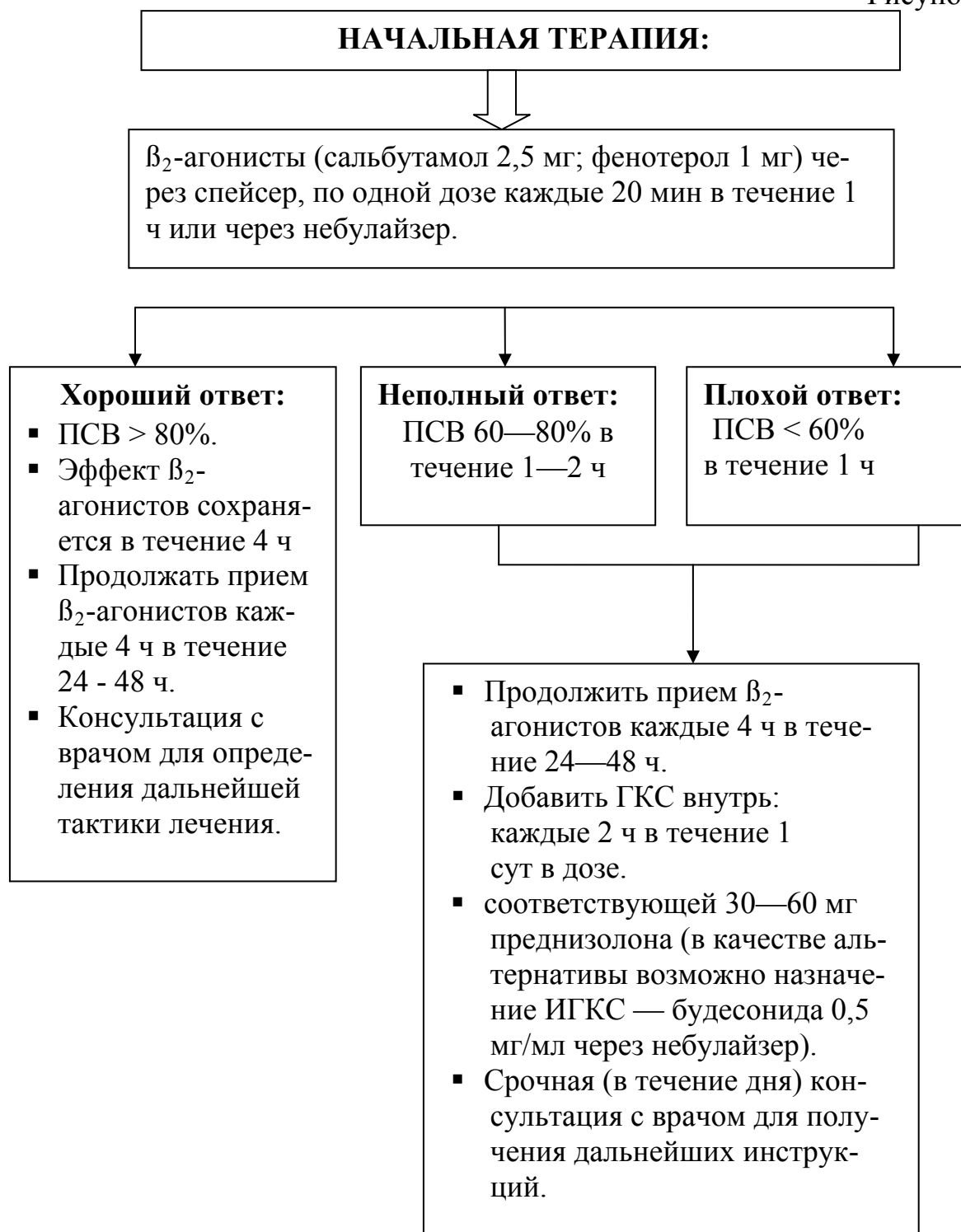
Лечение бронхиальной астмы определено национальной программой «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика». В таблицах 12.17-12.20 и рисунках 12.2-12.4 приведены алгоритмы терапии указанной нозологии.

Рекомендуемые лекарственные средства в зависимости от степени тяжести заболевания у взрослых и детей старше 12 лет

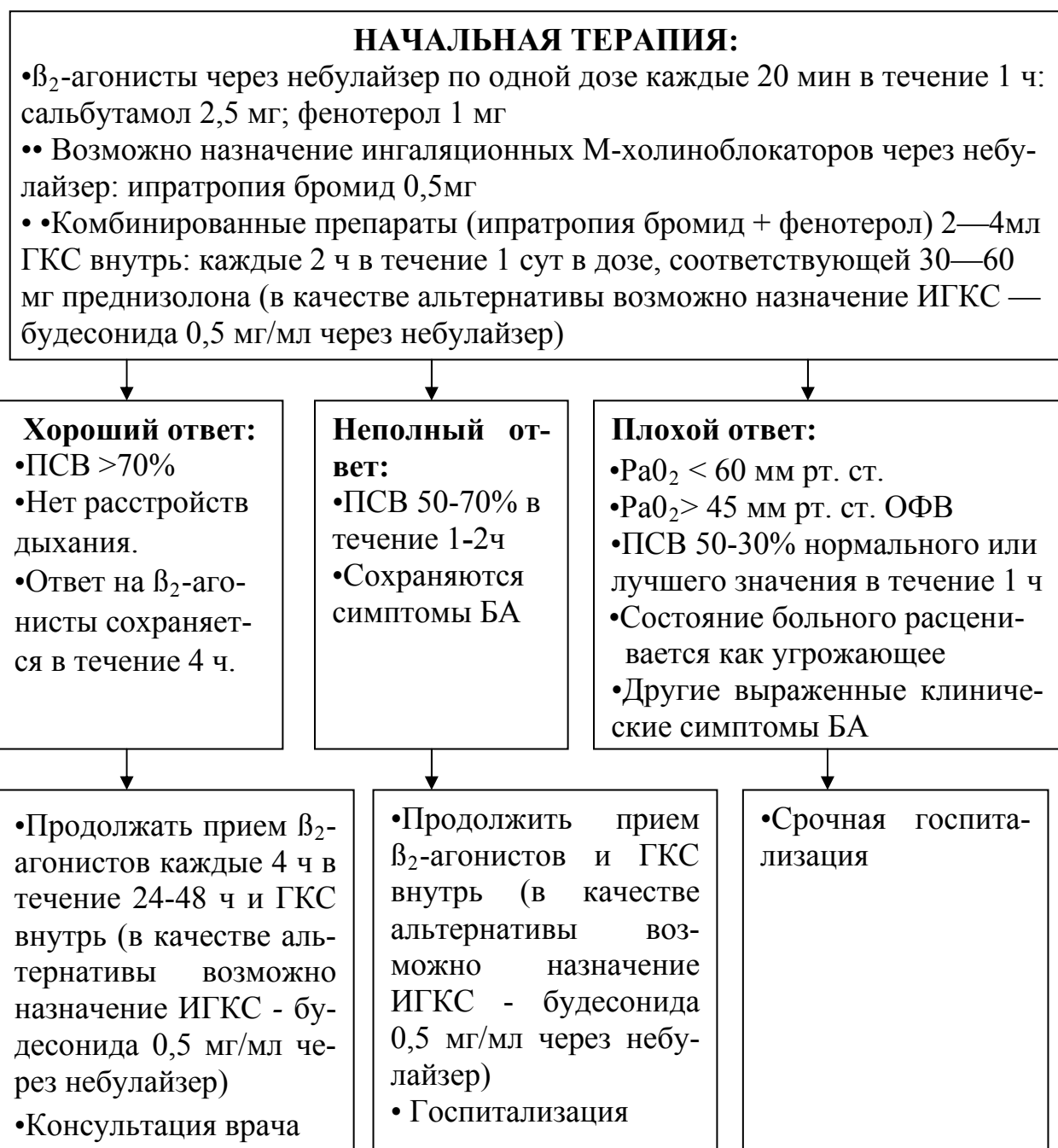
На любой ступени: в дополнение к базисной терапии — ингаляционные β_2 -агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3—4 раз в день		
<i>Степень тяжести</i>	<i>Препараты базисной терапии</i>	<i>Другие варианты терапии</i>
Ступень 1 <i>Интермиттирующая БА</i>	Не требуются	
Ступень 2 <i>Легкая персистирующая БА</i>	✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (≤ 500 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Теофиллины медленного высвобождения или ✓ Кромоны или ✓ Антагонисты лейкотриенов
Ступень 3 <i>Персистирующая БА средней тяжести</i>	✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (200-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)+ ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (500-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)+ теофиллины медленного высвобождения или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (500-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)+ β_2-агонисты длительного действия или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (>1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (500-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент)+ антагонисты лейкотриенов
Ступень 4 <i>Тяжелая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (200-1000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент) <li style="text-align: center;">+ ингаляционные β_2-агонисты длительного действия <li style="text-align: center;">+ при необходимости один или несколько из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Теофиллины медленного высвобождения ➤ Антагонисты лейкотриенов ➤ Пероральные β_2-агонисты длительного действия ➤ Пероральные глюкокортикоиды 	
На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания.		

Рекомендуемые лекарственные средства в зависимости от степени тяжести заболевания у детей с 5 до 12 лет		
На любой ступени: в дополнение к базисной терапии — ингаляционные β_2 -агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3—4 раз в день		
<i>Степень тяжести</i>	<i>Препараты базисной терапии</i>	<i>Другие варианты терапии</i>
Ступень 1 <i>Интермиттирующая БА</i>	Не требуются	
Ступень 2 <i>Легкая персистирующая БА</i>	✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (100-400 мкг будесонида или эквивалент)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Теофиллины медленного высвобождения или ✓ Кромоны или ✓ Антагонисты лейкотриенов
Ступень 3 <i>Персистирующая БА средней тяжести</i>	✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (400-800 мкг будесонида или эквивалент)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (<800 мкг будесонида или эквивалент)+ теофиллины медленного высвобождения или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (<800 мкг будесонида или эквивалент)+ β_2-агонисты длительного действия или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (>800 мкг будесонида или эквивалент) или ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (<800 мкг будесонида или эквивалент)+ антагонисты лейкотриенов
Ступень 4 <i>Тяжелая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикоиды (>800 мкг будесонида или эквивалент) <p style="text-align: center;">+</p> <p>при необходимости один или несколько из нижеперечисленных:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Теофиллины медленного высвобождения ➤ Антагонисты лейкотриенов ➤ Пероральные β_2-агонисты длительного действия ➤ Пероральные глюкокортикоиды 	
На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания.		

Рекомендуемые лекарственные средства в зависимости от степени тяжести заболевания у детей с 5 лет и младше		
На любой ступени: в дополнение к базисной терапии — ингаляционные β_2 -агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3—4 раз в день		
<i>Степень тяжести</i>	<i>Препараты базисной терапии</i>	<i>Другие варианты терапии</i>
Ступень 1 <i>Интермиттирующая БА</i>	Не требуются	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: β_2-агонисты короткого действия или ипратропия бромид по потребности, но не чаще 3 раз в нед. ✓ Интенсивность лечения зависит от тяжести приступов.
Ступень 2 <i>Легкая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикостероиды 200-400 мкг или кромогликат (использовать ДАИ со спейсером или лицевой маской, или небулайзер) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: β_2-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный β_2-агонист в таблетках или сиропе по потребности, но не чаще 3-4 раз в день.
Ступень 3 <i>Персистирующая БА средней тяжести</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикостероиды 400-800 мкг (использовать ДАИ со спейсером или лицевой маской, или небулизированный будесонид ≤ 1 мг два раза в день). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: β_2-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный β_2-агонист в таблетках или сиропе по потребности, но не чаще 3-4 раз в день.
Ступень 4 <i>Тяжелая персистирующая БА</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные глюкокортикостероиды (>1 мг/сут; ДАИ со спейсером и лицевой маской) ✓ Небулизированный будесонид >1 мг два раза в день. ✓ При необходимости пероральные стероиды в наименьшей возможной дозе по альтернирующей схеме, в ранние утренние часы 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ингаляционные бронходилататоры короткого действия: β_2-агонисты короткого действия или ипратропия бромид, или пероральный β_2-агонист в таблетках или сиропе по потребности, но не чаще 3-4 раз в день.
На любой ступени: если контроль над бронхиальной астмой достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 месяца, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования заболевания.		



Фармакотерапия легкого обострения БА у взрослых пациентов на амбулаторном этапе

**Мероприятия в стационаре:**

- Ингаляционные β_2 -агонисты через небулайзер с кислородом: сальбутамол 2,5 мг; фенотерол 1 мг.
- Ингаляционные М-холинолитики через небулайзер: ипратропия бромид 0,5-1 мг
- Комбинированные препараты: ипратропия бромид + фенотерол 2-4 мл.
- Продолжить прием ГКС внутрь или в/в (преднизолон, гидрокортизон или метилпреднизолон по 200 мг каждые 6 ч).
- Возможно назначение ИГКС - будесонида 0,5 мг/мл через небулайзер.
- Решить вопрос о назначении теофиллинов короткого действия (если больной не получает пролонгированные теофиллины).
- Оксигенотерапия. При угрожающем состоянии проведение ИВЛ.

Фармакотерапия среднетяжелого обострения БА у взрослых на амбулаторном этапе

Примерный алгоритм применения лекарственных средств в приступном периоде бронхиальной астмы у детей



Алгоритм лечения обострений тяжелой бронхиальной астмы у взрослых в условиях СМП

Обострение БА	Тяжелое обострение	Крайне тяжелое обострение (угроза жизни)
<i>1. Оценка тяжести обострения</i>		
Речь не нарушена. Частота дыхания <25 в минуту. ПСВ >50% наилучших показателей. ЧСС <110 в минуту.	Одышка при разговоре (не может произнести предложение на одном выдохе) Частота дыхания >25 в минуту ПСВ <50% наилучших показателей	«Немое лёгкое» Цианоз ПСВ <33% наилучших показателей Брадикардия
<i>2. Госпитализация</i>		
Возможно лечение на дому, но врачу необходимо находиться рядом с пациентом вплоть до разрешения сим-мов.	Рекомендована госпитализация при наличии более одного из вышеперечисленных признаков.	Экстренная госпитализация.
<i>3. Лечение</i>		
Ингаляции сальбутамола в дозе 2,5—5 мг через небулайзер.	40—60% кислород (при возможности), ингаляции 2,5—5 мг сальбутамола через небулайзер. Преднизолон в дозе 30—60 мг внутрь или гидрокортизон в дозе 200 мг в/в.	Преднизолон в дозе 30—60 мг внутрь или гидрокортизон в дозе 200 мг в/в немедленно. Кислород в машине скорой помощи, ингаляции через небулайзер сочетания β ₂ -адреностимулятора и ипратропия бромида или п/к сальбутамол либо в/в медленно эуфиллин в дозе 240 мг (если пациент не получает препараты теофиллина внутрь). <i>Примечание.</i> При отсутствии небулайзера β ₂ -адреностимуляторы короткого действия применяют через спейсер больших размеров (2 вдоха, повторить до 10 раз).
<i>4. Оценка эффективности проводимых мероприятий и дальнейшее лечение</i>		
Эффективность лечения оценивают через 15—30 мин после ингаляции. При ПСВ 50—75% наилучших значений пациенту дают преднизолон в дозе 30—60 мг внутрь и назначают стандартное лечение. При ПСВ >75% наилучших значений назначают стандартное лечение.	Эффективность лечения оценивают через 15—30 мин после ингаляции. При сохранении хотя бы одного симптома обострения необходима госпитализация. Немедленно повторяют ингаляции β ₂ -адреностимуляторов и 500 мкг ипратропия бромида через небулайзер или п/к сальбутамол. Можно также назначить 240 мг эуфиллина в/в медленно (если пациент не получает пероральные препараты теофиллина). При улучшении общего состояния, нормализации дыхания и ЧСС, ПСВ >50% наилучших значений - приступают к стандартному лечению; прием преднизолона следует продолжить.	
<i>5. Дальнейшие рекомендации</i>		
Мониторирование симптомов и ПСВ. Необходимо составить план лечения. Наблюдение в течение 48 ч.	Мониторирование симптомов и ПСВ. Необходимо составить план лечения. Наблюдение в течение 24 ч. Коррекция плана лечения.	

Лечение различных стадий ХОБЛ

<i>Стадии по прежней классификации (2001 г.)</i>	0 - риск развития болезни	I - легкая	II - средняя		III - тяжелая
<i>Стадии по новой классификации (2003 г.)</i>	0 - риск развития болезни	I - легкая	II - средняя	II A	II B
<i>Стадии по новой классификации (2003 г.)</i>	0 - риск развития болезни	I - легкая	II - средняя	III - тяжелая	IV - крайне тяжелая
<i>Характеристики</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Хронические симптомы (кашель, мокрота). ✓ Подверженность факторам риска. ✓ Нормальная спирометрия. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. ✓ $ОФВ_1 \geq 80\%$. ✓ Наличие или отсутствие симптомов. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ ✓ Наличие или отсутствие симптомов 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ ✓ Наличие или отсутствие симптомов 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $ОФВ_1 \leq 30\%$ или $ОФВ_1 < 50\%$ в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью
	Избегать факторов риска; вакцинация гриппа				
		Добавить короткодействующие бронходилататоры по потребности			
			Добавить регулярное лечение одним или более длительнодействующим бронходилататором; добавить реабилитацию		
				Добавить ингаляционные ГКС, если повторяются обострения	
					Добавить долговременную оксигенотерапию при хронической дыхательной недостаточности. Рассмотреть возможность хирургического лечения.

Лечение обострения ХОБЛ.

Степень тяжести	Антибактериальные средства	Бронходилататоры	ГК	Гемодилюция	Муколитики	Оксигенотерапия
Легкая	При признаках инфекционного процесса.	β_2 -адреностимуляторы + м-холиноблокаторы (увеличение дозы)	Не требуются.	Не требуются.	Назначают.	Не требуется.
Средняя	При признаках инфекционного процесса.	β_2 -адреностимуляторы (небулайзер) + м-холиноблокаторы, препараты теофиллина (возможно в/в)	При неэффективности максимальных доз бронхолитиков внутрь или в/в.	При повышении НЬ более 150 г/л, эритроцитаферез, антиагреганты	Назначают	При снижении p_aO_2 ниже 60 мм рт. ст. малопоточная через маску или носовой катетер
Тяжелая	При признаках инфекционного процесса.	β_2 -адреностимуляторы (небулайзер) + м-холиноблокаторы, препараты теофиллина (возможно в/в)	ГК внутрь или в/в	Эритроцитаферез, антиагреганты	Назначают	Малопоточная через маску или носовой катетер
Крайне тяжелая	При признаках инфекционного процесса.	β_2 -адреностимуляторы (небулайзер) + м-холиноблокаторы, препараты теофиллина (возможно в/в)	ГК внутрь или в/в	Эритроцитаферез, антиагреганты	Назначают	Малопоточная через маску или носовой катетер

Лечение больных ХОБЛ вне обострения (поддерживающая терапия)

Степень тяжести	Бронходилататоры	Антибактериальные средства/ вакцинация	Муколитики	ГК	Оксигенотерапия
I. Легкая	β_2 -адреностимуляторы короткого действия при необходимости, м-холиноблокаторы.	Не требуются.	При явлениях мукостаза.	Не требуются.	Не требуется.
II. Средняя	β_2 -адреностимуляторы короткого или длительного действия по потребности, затем постоянно; м-холиноблокаторы короткого или длительного действия постоянно; препараты теофиллина длительного действия (по показаниям)	Вакцинация при инфекционных рецидивах более 2 раз в год.	При явлениях мукостаза.	При неэффективности максимальных доз бронхолитиков	Не требуется
III. Тяжелая	β_2 -адреностимуляторы короткого или длительного действия постоянно \pm м-холиноблокаторы короткого или длительного действия, препараты теофиллина длительного действия. Модификация способов доставки (спейсеры, небулайзеры)	Не требуются	При явлениях мукостаза	ИГК при клинически значимых симптомах и частых обострениях за последние 3 года	Длительная малопоточная, если p_aO_2 ниже 60 мм рт. ст.
IV. Крайне тяжелая	β_2 -адреностимуляторы короткого или длительного действия постоянно \pm м-холиноблокаторы короткого или длительного действия, препараты теофиллина длительного действия. Модификация способов доставки (спейсеры, небулайзеры)	Не требуются	При явлениях мукостаза	ИГК при клинически значимых симптомах и частых обострениях за последние 3 года	Длительная малопоточная, если p_aO_2 ниже 60 мм рт. ст.

Тестовые задания

1. Укажите антибиотик, не обладающий антисинегнойной активностью:

Ответы:

- A. Меропенем (меронем)
 - B. Цефазолин (кефзол)
 - C. Тикарциллин/клавуланат (тиментин)
 - D. Ципрофлоксацин (ципробай, ципросан)
 - E. Цефтазидим (фортум)
2. Больной пневмонией, получающий антибактериальное лечение, стал предъявлять жалобы на головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Применение какого антибиотика могло вызвать эти симптомы?
- A. Спирамицин (ровамицин)
 - B. Цефуроксим (зинацеф)
 - C. Гентамицин (гарамицин)
 - D. Ко-тримоксазол (септрин)
 - E. Линкомицин (линкоцин)
3. Какие из перечисленных антибиотиков целесообразно использовать при лечении инфекций, вызванных метициллинчувствительным стафилококком?
- A. Бензилпенициллин (пенициллин G)
 - B. Ампициллин
 - C. Ванкомицин
 - D. Амоксициллин
 - E. Оксациллин
4. Укажите препарат, являющийся препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных метициллинрезистентным стафилококком:
- A. Клиндамицин (далацин)
 - B. Метронидазол (трихопол, флагил)
 - C. Ванкомицин (ванкоцин)
 - D. Ампициллин/сульбактам (уназин)
 - E. Имипинем/циластатин (тиенам)
5. Укажите антибактериальные препараты, обладающие антианаэробной активностью:
- A. Гентамицин
 - B. Цефазолин
 - C. Оксациллин
 - D. Метронидозол
 - E. Бициллин
6. Активны против атипичных возбудителей (микоплазма, хламидии, легионелла):
- A. Полимиксины
 - B. Макролиды
 - C. Пенициллины
 - D. Аминогликозиды
 - E. Нитроимидазолы

7. Ко-тримоксазол является препаратом выбора при лечении:
- А. Пневмоцистной пневмонии у больных с иммунодефицитом
 - В. Дифтерии
 - С. Холангита
 - Д. Пневмококковой пневмонии
 - Е. Амебной дизентерии
8. Какой антибиотик противопоказан больным, получающим миорелаксанты, или при миастении?
- А. Ампициллин
 - В. Гентамицин
 - С. Эритромицин
 - Д. Линкомицин
 - Е. Ципрофлоксацин
9. Какие препараты целесообразно использовать для системной терапии кандидозов?
- А. Амфотерицин В
 - В. Интраконазол
 - С. Гризеофульвин
 - Д. Кетоконазол
 - Е. Нистатин
10. Какой из перечисленных цефалоспоринов III поколения обладает наиболее длительным антибактериальным эффектом?
- А. Цефотаксим (клафоран)
 - В. Цефтриаксон (роцефин)
 - С. Цефтазидим (фортум)
 - Д. Цефтизоксим (эпоцеллин)
 - Е. Цефоперазон (цефобид)
11. Укажите препараты, дозы которых можно не корректировать при хронической почечной недостаточности:
- А. Гентамицин (гарамицин)
 - В. Цефоперазон (цефобид)
 - С. Цефотаксим (клафоран)
 - Д. Цефазолин (кефзол)
 - Е. Ванкомицин (ванкоцин)
12. Укажите антибактериальный препарат, не активный в отношении пневмококка:
- А. Азитромицин (суммамед)
 - В. Бензилпенициллин (пенициллин G)
 - С. Цефтриаксон (роцефин)
 - Д. Амикацин (амикин)
 - Е. Хлорамфеникол (левомицетин)
13. Выберите комбинацию антибактериальных препаратов, обладающую синергизмом действия и безопасностью:
- А. Пенициллины + тетрациклины
 - В. Пенициллины + цефалоспорины

- C. Пенициллины + макролиды
 - D. Пенициллины + линкомицин
 - E. Пенициллины + сульфаниламиды
14. Какие препараты из перечисленных целесообразно использовать при крупозной пневмонии, на фоне черепно-мозговой травмы.?
- A. Офлоксацин (таривид)
 - B. Метронидазол (трихопол, флагил)
 - C. Амикацин (амикин)
 - D. Цефотаксим (клафоран)
 - E. Ципрофлоксацин (ципролет)
15. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *Salmonella typhi*, являются:
- A. Канамицин
 - B. Тетрациклин
 - C. Доксциклин
 - D. Цефалоспорин;
 - E. Хлорамфеникол
16. Обозначьте антибиотик, действующий на пенициллинрезистентные и метициллинрезистентные штаммы микроорганизмов:
- A. Ванкомицин
 - B. Доксциклин
 - C. Пиперациллин
 - D. Ко-тримаксазол
 - E. Клоксацилин;
17. К бактерицидным лекарственным средствам относятся:
- A. Тетрациклины
 - B. Линкомицины
 - C. Сульфаниламиды
 - D. Пенициллины
 - E. Нитрофураны
18. Препарат с наиболее узким терапевтическим коридором:
- A. Амоксициллин;
 - B. Эритромицин;
 - C. Гентамицин
 - D. Цефазолин;
 - E. Офлоксацин;
19. Какой из ниже перечисленных антибиотиков не устойчив к пенициллиназе:
- A. Оксациллин;
 - B. Метициллин;
 - C. Азитромицин;
 - D. Амикацин;
 - E. Феноксиметилпенициллин;
20. Укажите антибиотик мало эффективный для лечения пневмококковой инфекции с высоким уровнем резистентности к пенициллину:
- A. Цефатоксим

- В. Цефтриаксон
 - С. Ванкомицин
 - Д. Карбопенемы
 - Е. Азитромицин
21. Отметьте опасную комбинацию antimicrobных препаратов:
- А. Пенициллины + аминогликозиды
 - В. Аминогликозиды + тетрациклины
 - С. Макролиды + тетрациклины
 - Д. Пенициллины + макролиды
 - Е. Сульфаметоксазол + триметоприм
22. Препаратом выбора при остром отите является:
- А. Офлоксацин
 - В. Гентамицин
 - С. Амоксициллин
 - Д. Ко-тримаксозол
 - Е. Пенициллин
23. При пневмонии легкого течения у беременных препаратом выбора является:
- А. Гентамицин
 - В. Ко-тримаксозол
 - С. Офлоксацин
 - Д. Левомецетин
 - Е. Спирамицин
24. Препарат, обладающий наибольшей безопасностью:
- А. Стрептомицин
 - В. Канамицин
 - С. Амикацин
 - Д. Нетилмицин
 - Е. Тобрамицин
25. Препаратом выбора у больных с муковисцидозом является:
- А. Амоксициллин
 - В. Эритромицин
 - С. Офлоксацин
 - Д. Изониазид
 - Е. Метронидазол
26. Препаратом выбора при острой пневмонии у детей с 1 мес. до 3 мес. является:
- А. Меропенем
 - В. Хлорамфеникол
 - С. Цефуроксим
 - Д. Аугментин
 - Е. Доксициклин
27. Препаратом максимально активным из группы цефалоспоринов III поколения в отношении - *P.aeruginosa*:
- А. Цефазолин
 - В. Цефотетан

- C. Цефуроксим
 - D. Цефотаксим
 - E. Цефтазидим
28. Метициллинрезистентным препаратом является:
- A. Оксациллин
 - B. Диклоксациллин
 - C. Линкомицин
 - D. Рифампицин
 - E. Гентамицин
29. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *H.influenzae*, является:
- A. Цефаклор
 - B. Оспен
 - C. Линкомицин
 - D. Эритромицин
 - E. Бисептол
30. Обозначьте комбинацию антибиотиков, действующих на анаэробную флору:
- A. Пенициллины + аминогликозиды
 - B. Аминогликозиды + метронидазол
 - C. Макролиды + амингликозиды
 - D. Пенициллины + макролиды
 - E. Сульфаметоксазол + триметоприм

Эталоны ответов:

- | | |
|-------|-------|
| 1. B | 16. A |
| 2. C | 17. D |
| 3. E | 18. C |
| 4. C | 19. E |
| 5. D | 20. A |
| 6. B | 21. A |
| 7. A | 22. C |
| 8. B | 23. E |
| 9. A | 24. D |
| 10. B | 25. C |
| 11. B | 26. D |
| 12. D | 27. E |
| 13. B | 28. D |
| 14. D | 29. A |
| 15. D | 30. B |

Список литературы

1. Антибактериальная терапия: Практ. рук. / Л.С.Страчунский и др.; Под ред. Л.С.Страчунского. - М.: Медицина, 2000. – 207 с.
2. Белобородова Н.В. Оральный цефалоспорин цефаклор (Цеклор) против традиционных парентеральных антибиотиков в лечении пневмоний у детей / Н.В. Белобородова, Г.М. Полухина // Педиатрия. - 1997. - № 4. – С. 23.
3. Белобородова Н.В. К вопросу об инъекциях антибиотиков в практике участкового педиатра/Н.В. Белобородова // Дет. доктор-1999.- № 4. - С. 29-32.
4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Рук. для врачей / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омельяновский. - М.: Универсум Паблишинг, 1996. – 118 с.
5. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.
6. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии / Ю.К. Новиков // Рус. мед. журн. – 1999. – № 17. – С. 825 – 829.
7. Острые пневмонии у детей / В.К. Таточенко, В.К. Федоров, М.В. Краснов и др; Под ред. В.К. Таточенко.- Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1994.–324 с.
8. Падейская Е.Н. Фторхинолоны / Е.Н. Падейская, В.П. Яковлев. - М.: Биоинформ, 1995. – 208 с.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.–381 с.
10. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; Под. ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. - М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
11. Семина Н.А. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии: Информ. письмо / Н.А. Семина, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов. - Смоленск: Амипресс, 1997.
12. Сергеев А.Ю. Кандидоз - М.: Триада-Х, 2000. – 332 с.
13. Синопальников А.И. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых / А.И. Синопальников, В.К. Дуганов // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 650 - 655.
14. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких: Приказ МЗ РФ от 06.10.98 № 300. - М.: ГРАНТЬ, 1999.– 40 с. - (Б-ка журн. «Качество мед. помощи»).
15. Страчунский Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Смоленск: Русич, 1998. – 304 с.
16. Таточенко В.К. Этиотропное лечение пневмоний у детей / В.К. Таточенко // Рус. мед. журн. - 1999. –Т. 7, № 4. - С. 200-205.
17. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 3. - М.: Эхо, 2002. – 936 с.
18. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций / С.В. Яковлев. - М.: Ньюдиамед, 1996. – 119 с.
19. Яковлев В.П. Клиническая фармакология новых фторхинолонов / В.П. Яковлев // Человек и лекарство: Рос. нац. конгр, 1997.– Вып. 1.- С. 78-86.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕХНИКА.

Аэрозольное лечение широко используется в современной терапии бронхиальной астмы, что определяется быстрой доставкой препарата в дыхательные пути, местной активностью, уменьшением системных побочных эффектов. Практически большинство бронхолитиков, ингаляционных кортикостероидов, кромогликат и недокромил натрия попадают в организм пациента с помощью ингаляции. Обучение правильной технике использования ингаляционных препаратов исключительно важно.

Наиболее широкое распространение получили дозирующие баллонные ингаляторы, из которых препарат подается под давлением. Около 30% взрослых и 70-80% детей имеют трудности при использовании препаратов в этих формах. Плохая ингаляционная техника оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, на ответную реакцию. При наличии трудностей в использовании ингаляторов лекарство не приносит улучшения или облегчения, что приводит к прекращению приема препарата.

При использовании дозированного ингалятора требуется синхронизация между нажатием на баллончик, который выбрасывает аэрозоль, и вдохом ребенка. Технические ошибки, наблюдаемые в ингаляционной технике, включают нажатие баллончика перед вдохом, в конце вдоха, во время выдоха, множественные нажатия во время ингаляции, отсутствие задержки дыхания в конце ингаляции, недостаточное встряхивание баллончика и т.д.

При недостаточной координации меньшее количество препарата может поступать в легкие, однако в этом случае при лечении ингаляционными кортикостероидами побочный эффект может возрастать вследствие большего попадания лекарства в полость рта и глотки.

Важный момент в ингаляции из дозированного ингалятора — задержка дыхания в конце вдоха. Эта пауза дает дополнительное время осаждению частиц на поверхности дыхательных путей.

Улучшает технику ингаляции спейсеры. Клапанные спейсеры представляют собой камеры, удерживающие аэрозоль и ограничивающие необходимость координации вдоха с нажатием ингалятора. Использование спейсера не исключает, однако, необходимости правильной ингаляционной техники. Сухие порошкообразные ингаляторы (дискхалеры) — альтернативная система, позволяющая доставлять лекарственные вещества в дыхательные пути пациентов путем инициации дыханием.

У детей раннего возраста или больных, имеющих сложности в использовании дозированных ингаляторов, применяются растворы или суспензии с помощью небулайзера (распыления жидких препаратов с помощью компрессора).

Основные системы доставки ингаляционных ЛС

Дозирующее устройство	Доля препарата, достигающая легких, %	Место хранения препарата	Преимущества	Недостатки
АДИ	15-20	Резервуар	Можно использовать со спейсером; ингалятор содержит много доз; хорошее соотношение стоимости и эффективности; эффективность мало зависит от скорости вдоха	Сложность в использовании (требует координации вдоха и активации АДИ); невозможно применять у детей до 6 лет; эффект охлаждения при вдыхании (фреон); большая часть дозы попадает в полость рота и глотки; много нежелательных эффектов
Небулайзер	14 (до 40)	Небулы	Эффективность не зависит от скорости вдоха.	Высокая стоимость. Как правило, представляет собой стационарное устройство, зависит от источника электроэнергии.
Спинхалер	9	Капсулы	Дозы однородны; неограниченный размер дозы.	Требует частой перезарядки ингалятора; сложен в использовании.
Аэролайзер	-			
Ротухалер	9			
Турбухалер	20-30	Резервуар	Содержит много доз; большая доля препарата достигает легких; немного нежелательных эффектов.	Эффективность зависит от скорости вдоха (минимум 60 л/мин).
Аккухалер (дискус)	11-15	Блистеры, содержащие препарат	Эффективность мало зависит от скорости вдоха; высокая воспроизводимость; содержит много доз.	Эффективность зависит от скорости вдоха. Сложность использования.

Основные ЛС для ингаляций

Международное название	Торговое название	Способ доставки			Показания
		дозированный аэрозольный ингалятор	порошковый анализатор	небулайзер	
Сальбутамол	Вентолин	+			Лечение острого бронхоспазма
	Вентолин небулы			+	
	Сальгим			+	
Тербуталин	Бриканил		+		
Фенотерол	Беротек	+		+	
Ипратропиум бромид	Атровент	+		+	Лечение острого бронхоспазма, терапия ХОБЛ
Ипратропиум бромид + фенотерол	Беродуал	+		+	
Беклометазона дипропионат	Беклазон «легкое дыхание»	+			Базовая терапия БА
	Беклоджет	+	(JET-система)		
	Беклофорте	+			
	Бекодиск		+	(ротохалер)	
	Альдецин	+			
Будесонид	Бенакорт		+	(циклохалер)	
	Пульмикорт		+	(турбухалер)	+
Флютиказон	Фликсотид	+	+	(ротахалер)	
Флунизолид	Ингакорт	+			
Сальметерол	Серевент	+	+	(ротахалер)	
Сальметерол + флютиказон	Серетид мультидиск		+		
Формотерол	Оксис		+	(турбухалер)	
	Форадил		+	(аэролайзер)	
Формотерол + будесонид	Симбикорт		+	(турбухалер)	
Недокромил	Тайлед	+			
Кромогликацид	Интал	+		+	

Правила пользования ДИСКХАЛЕРОМ

1. Снимите крышку мундштука. Затем снимите белую крышку и осторожно вытащите белый выступ до конца.
2. Положите диск из фольги, блистерами внутрь, в колесо и возвратите выступ в исходное положение.
3. Возвращением выступа в исходное положение поворачивается диск. Блистер попадает в специальное “окошечко”. Если диск имеет 8 доз, то вращайте диск до цифры 8. Разместив правильно диск, вы всегда знаете, сколько доз осталось.
4. Держа Дискхалер на горизонтальном уровне, поднимите иглу и проткните ею до конца блистер. Опустите иглу.
5. Держа Дискхалер в горизонтальном положении, плавно выдохните и возьмите мундштук в рот. Только не закройте специальное воздушное отверстие сбоку на мундштуке. Вдохните ртом как можно быстрее и глубже.
6. Достаньте Дискхалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.



Дискхалер

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Дискхалером.

Правила пользования ТУРБОХАЛЕРОМ

1. Отвинтите и снимите белую крышку. Держите Турбохалер вертикально и поверните нарезку вперед, а затем до конца назад.
2. Плавно выдохните, обхватите мундштук губам и вдохните как можно глубже.
3. Достаньте Турбохалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.

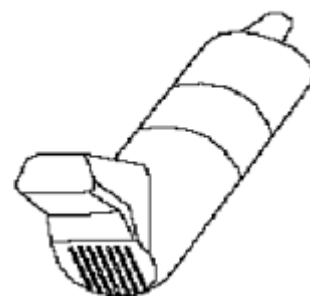


Турбохалер

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Турбохалером.

Правила пользования АУТОХАЛЕРОМ

1. Откройте защитный мундштук и откиньте его назад.
2. Держа ингалятор вертикально, поднимите рычажок, затем встряхните баллончик.
3. Плавно выдохните. Держите ингалятор вертикально. Возьмите мундштук в рот, сомкните губы вокруг него. (Не блокируйте воздушное отверстие на дне Аутохалера).
4. Выдыхайте ровно и не прекращайте дыхание, когда раздастся “щелчок”, и после “щелчка” продолжайте глубокое



Аутохалер

дыхание.

5. Задержите дыхание на 10 секунд.

6. Держа ингалятор вертикально, опустите рычажок. Подождите 60 секунд перед другой ингаляцией.

Н.В. Рычажок должен быть поднят (“on”) перед каждой ингаляцией и опущен вновь (“off”) после нее. В другом положении прибор не работает.

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Аутохалером

Правила пользования СПИНХАЛЕРОМ

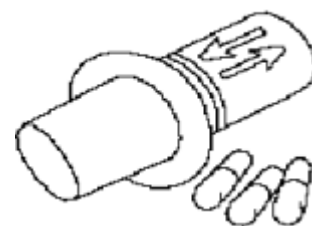
1. Поставьте Спинхалер вертикально и раскройте его.

2. Положите капсулу цветным концом в “чашечку” пропеллера.

3. Соедините части Спинхалера и несколько раз поднимите и опустите серую муфту. Это движение прокалывает капсулу.

4. Выдохните, запрокиньте голову и возьмите Спинхалер в рот. Вдохните как можно быстрее и глубже.

5. Достаньте Спинхалер изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.



Спинхалер

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Синхалером

Правила пользования СИНХРОНЕРОМ

1. Снимите с Синхронера колпачок.

2. Откройте Синхронер.

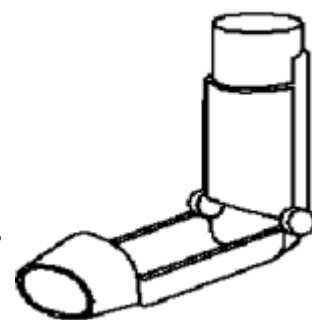
3. При полном открытии Синхронера Вы должны услышать щелчок.

4. Удерживая Синхронер на достаточном расстоянии ото рта, плавно выдохните. Во избежание образования конденсата и блокирования струи аэрозоля, НЕ ВЫДЫХАЙТЕ ЧЕРЕЗ СИНХРОНЕР.

5. Запрокинув голову назад и удерживая Синхронер, вставьте мундштук в рот и плотно обхватите его губами.

6. Начните медленный и глубокий вдох, нажмите на металлический баллончик и продолжайте вдох.

7. Выньте Синхронер изо рта, задержите дыхание на 10 секунд (или как можно дольше), а затем сделайте медленный выдох.



Синхронер

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Синхронером.

Правила пользования СПЕЙСЕРОМ, например ВОЛЮМАТИКОМ

Методика для больных, которые могут применять это устройство без посторонней помощи

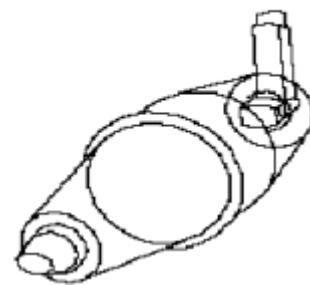
- 1.Снимите крышечку с ингалятора и встряхните его, затем вставьте ингалятор в специальное отверстие прибора.
- 2.Возьмите мундштук в рот.
- 3.Нажмите на баллончик для получения дозы препарата.
- 4.Начните медленный и глубокий вдох.
- 5.Задержите дыхание на 10 секунд, а затем выдохните в мундштук.
- 6.Вдохните еще раз, но не нажимайте на баллончик.
- 7.Достаньте прибор изо рта.
- 8.Подождите 30 секунд перед приемом следующей ингаляционной дозы.

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться Волюматиком.

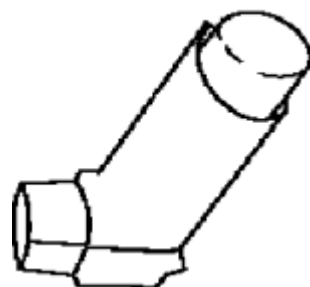
Правила пользования ДОЗИРОВАННЫМ ИНГАЛЯТОРОМ

1. Снимите защитный колпачок и встряхните ингалятор.
2. Плавно выдохните.
3. Обхватите мундштук губами и начните медленно и глубоко вдыхать, нажмите на баллончик и продолжайте глубокий вдох.
4. Задержите дыхание приблизительно на 10 секунд.
5. Подождите 30 секунд перед второй ингаляцией.

Всегда продемонстрируйте больному, как правильно пользоваться дозированным ингалятором.



Волюматик



Дозированный ингалятор

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Распределение антибактериальных препаратов в тканях.

В почках		В бронхиальном секрете
Пенициллины (кроме диклоксациллина) Цефалоспорины Аминогликозиды Ванкомицин Ко-тримоксазол	Нитрофураны Хинолоны Фторхинолоны Метронидазол Амфотерицин В	П/синтетич. пенициллины Цефалоспорины 3 генерации Линкомицин Фторхинолоны Доксициклин Макролиды
В печени		В органах гениталий
Пенициллины Цефалоспорины Макролиды Тетрациклины Левомецетин Метронидазол		Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны Метронидазол Макролиды
В костях		В предстательной железе
Линкомицин Тетрациклины Фторированные пенициллины Цефалоспорины 2-3 генерации Фторхинолоны		Ампициллин (амоксициллин) Цефалоспорины 2-3 генерации Тетрациклины Фторхинолоны Макролиды

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Формула для расчета клиренса креатинина у взрослых и детей.

Группы	По уровню креатинина в мг/дл	По уровню креатинина в мкмоль
Взрослые (женщины)	$\frac{(140-\text{возраст}) * \text{вес}}{72 * \text{креатинин}}$	$\frac{1,23 * (140-\text{возраст}) * \text{вес}}{\text{креатинин}}$
Взрослые (мужчины)	$\frac{(140-\text{возраст}) * \text{вес}}{85 * \text{креатинин}}$	$\frac{1,04 * (140-\text{возраст}) * \text{вес}}{\text{креатинин}}$
Дети (1-20 лет)	$0,55 * L$ креатинин мг/100 мл.	

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Проницаемость антибактериальных препаратов через ГЭБ.

Хорошо проникают	Хорошо проникают только при воспалении		Плохо проникают
Изониазид Метронидазол Рифампицин Ко-тримоксазол Флуконазол Хлорамфеникол Этамбутол	Амикацин Канамицин Ампициллин Амоксициллин Ванкомицин Доксициклин Имипенем Меропенем Мезлоциллин	Метициллин Оксациллин Офлоксацин Бензилпенициллин (высокие дозы) Пефлоксацин Пиперациллин Цефалоспорины Ципрофлоксацин	Гентамицин Нетилмицин Тобрамицин Стрептомицин Азлоциллин Карбенициллин Кетоконазол Макролиды Норфлоксацин

ПРИЛОЖЕНИЕ 5.

Выбор антибактериальных препаратов при ОРЗ.

Возбудитель	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
Пневмококк, стрептококк, гемофилус	Внутрь: амоксициллин; оспен, макролид	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим (внутрь, в/м)
Пневмококк, гемофилус	Внутрь: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Внутрь: цефуроксим, цефаклор (внутрь, в/м), азитромицин
Золотистый стафилококк	В/в, в/м: оксациллин или цефазолин + гентамицин	Линкомицин в/м или ванкомицин в/в
Устойчивые стафилококк, гемофилус, реже <i>Moraxella catharalis</i>	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, внутрь или в/м цефуроксим, цефаклор	В/м: оксациллин, цефалоспорин 2-3-го поколения, в том числе в комбинации с гентамицином или др. аминогликозидом
бета-гемолитический стрептококк группы А	Внутрь: оспен, гамма-пенициллин, амоксициллин, макролид, цефалексин, цефадроксил, доксициклин (у детей старше 8 лет) 10 дней	
Вирусы	Антибактериальное лечение не проводится	
Микоплазма, хламидии	Внутрь: эритромицин, другие макролиды, доксициклин (у детей старше 8 лет)	
Пневмококк, микоплазма	Внутрь: амоксициллин, оспен, макролид	

ПРИЛОЖЕНИЕ 6.

Дозы антибиотиков для лечения инфекций НДП у взрослых.

Препарат	Доза (для взрослых)
Бензилпенициллин	1-3 млн ЕД в/в каждые 4-6 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 4-6 ч
Ампициллин	0,5-1,0 г внутрь, 1,0-2,0 г в/в или в/м каждые 6 ч
Амоксициллин	0,5 г внутрь каждые 8 ч
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г внутрь каждые 6-8 ч 1,2 г в/в каждые 6-8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5-3,0 г в/в, в/м каждые 8-12 ч
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г в/в каждые 4-6 ч
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г в/в каждые 6 ч
Цефазолин	1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 8-12 ч
Цефуросим	0,75-1,5 г в/в, в/м каждые 8 ч
Цефуросим аксетил	0,5 г внутрь каждые 12 ч
Цефотаксим	1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 4-8 ч
Цефтриаксон	1,0-2,0 г в/в, в/м каждый 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в, в/м каждые 8-12 ч
Цефоперазон	1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 8-12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2-4 г в/в, в/м каждые 8-12 ч
Цефаклор	0,5 г внутрь каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 12 ч
Имипенем	0,5 г в/в каждые 6-8 ч
Меропенем	0,5 г в/в каждые 6-8 ч
Азтреонам	2,0 г в/в, в/м каждые 8 ч
Эритромицин	0,5 г внутрь каждые 6 ч 1,0 г в/в каждые 6 ч
Кларитромицин	0,5 г внутрь каждые 12 ч 0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	3-дневный курс: по 0,5 г внутрь каждые 24 ч 5-дневный курс: 0,5 г в первый день, затем по 0,25 г каждые 24 ч
Спирамицин	3 млн МЕ внутрь каждые 12 ч 1,5-3,0 млн МЕ в/в каждые 8-12 ч
Мидекамицин	0,4 г внутрь каждые 8 ч
Гентамицин	4-5 мг/кг/сут в/в, в/м каждые 24 ч
Тобрамицин	5 мг/кг/сут в/в, в/м каждые 24 ч
Нетилмицин	4-6 мг/кг/сут в/в, в/м каждые 24 ч
Амикацин	15 мг/кг/сут в/в, в/м каждые 24 ч
Ципрофлоксацин	0,5-0,75 г внутрь каждые 12 ч 0,4 г в/в каждые 12 ч
Офлоксацин	0,4 г внутрь и в/в каждые 12 ч

Левифлоксацин	0,5 г внутрь каждые 24 ч 0,5 г в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г внутрь каждые 24 ч
Линкомицин	0,5 г внутрь каждые 6-8 ч 0,6-1,2 г в/в, в/м каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6-0,9 г в/в каждые 8 ч 0,15-0,6 г внутрь каждые 6-8 ч
Ванкомицин	1,0 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Доксициклин	0,2 г внутрь или в/в каждые 24 ч
Метронидазол	0,5 г внутрь каждые 8 ч 0,5-1,0 г в/в каждые 8-12 ч

ПРИЛОЖЕНИЕ 7.

Дозы антибиотиков для лечения инфекций НДП у детей						
Препарат	Суточная доза при приеме внутрь		Кратность приема	Суточная доза при парентеральном введении		Кратность, путь введения
	1 мес - 12 лет	>12 лет		1 мес - 12 лет	>12 лет	
ПЕНИЦИЛЛИНЫ						
Бензилпенициллин	-	-		50-100 тыс. ЕД/кг/сут	4 - 12 млн. ЕД/сут	в 4 введения в/в, в/м
Ампициллин	30-50 мг/кг/сут*	2-4 г/сут*	в 4 приема за 1 ч до еды	50-100 мг/кг/сут	2-8 г/сут	в 4 введения в/в, в/м
Амоксициллин	30-60 мг/кг/сут	1,5 г/сут	в 3 приема			
Оксациллин	40-60 мг/кг/сут" (не более 1,5 г/сут)	2 г/сут"	в 3-4 приема	200-300 мг/кг/сут	4 - 12 г/сут	в 4-6 введений в/в, в/м
ИНГИБИТОР ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ						
Амоксициллин/ клавуланат	20-40 мг/кг/сут (по амоксициллину)	1,5 г/сут (по амоксициллину)	в 3 приема, во время еды	разовая доза 30 мг/кг	3,6-4,8 г/сут	только в/в до 3 мес в 3 введения, более старшим в 3-4 введения
Ампициллин/ сульбактам	50 мг/кг/сут	1,5 г/сут	в 2 приема	150 мг/кг/сут	6-12 г/сут	в 3-4 введения в/в, в/м
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ						
Цефазолин				50-100 мг/кг/сут	3 - 6 г/сут	в 2-3 введения в/в, в/м
Цефуросим	30-40 мг/кг/сут	0,5-1,0 г/сут	в 2 приема, во время еды	50- 100 мг/кг/сут	2,25-4,5 г/сут	в 3 введения в/в, в/м
Цефотаксим				50-100 мг/кг/сут	3-6 г/сут	в 2-3 введения в/в, в/м
Цефопера-				50-100	4-6 г/сут	в 2 введения

зон				мг/кг/сут		в/в, в/м
Цефтриаксон				50-75 мг/кг/сут	1-2 г/сут	в 1 введение в/в, в/м
Цефепим				50-100 мг/кг/сут		в 2 введения в/в, в/м
КАРБАПЕНЕМЫ						
Имипенем				60- 100 мг/кг/сут	2 г/сут	в 3-4 введения в/в
Меропенем				60 мг/кг/сут	2 г/сут	в 3-4 введения в/в, в/м
АМИНОГЛИКОЗИДЫ						
Гентамицин				5 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	в 1 введение в/в, в/м
Нетилмицин				6 мг/кг/сут	6 мг/кг/сут	в 1 введение в/в, в/м
Амикацин				15-20 мг/кг/сут	15-20 мг/кг/сут	в 1 введение в/в, в/м
МАКРОЛИДЫ						
Эритромицин	40-50 мг/кг/сут	1-2 г/сут	в 3-4 приема натошак	40-50 мг/кг/сут	2-4 г/сут	в 3-4 введения в/в
Мидекамицин	30-50 мг/кг/сут	1,2 г/сут	в 3 приема			
Спирамицин	150 000 ЕД/кг/сут	1,5-3,0 млн ЕД/сут	в 2-3 приема	—	4,5-9 млн ЕД/сут	в 2 введения в/в
Рокситромицин	8 мг/кг/сут	0,3 г/сут	в 2 приема	—	—	
Азитромицин	3-дневный курс: 10 мг/кг/сут или 5-дневный курс: 10 мг/кг в 1-й день, затем по 5 мг/кг	0,5 г/сут 0,5 г/сут в 1-й день, затем по 0,25 г/сут	в 1 прием			
Кларитромицин	15 мг/кг/сут	0,5-1,0 г/сут	в 2 приема		1,0 г/сут	в 2 введения в/в
ЛИНКОСАМИДЫ**						
Линкомицин	30-60 мг/кг/сут	1,0-2,0 г/сут	в 3-4 приема	10-20 мг/кг/сут	1,2 г/сут	в 2-3 введения в/в, в/м
Клиндамицин	10-25 мг/кг/сут	0,6-1,8 г/сут	в 3-4 приема	10 40 мг/кг/сут	1,8-2,4 г/сут	в 3-4 введения в/в, в/м
ТЕТРАЦИКЛИНЫ						
Доксициклин		0,2 г/сут	в 1-2 приема		0,2 г/сут	в 1-2 введения в/в
- внутрь можно применять только при отсутствии амоксициллина. ** - низкая биодоступность, внутрь лучше не применять.						

ПРИЛОЖЕНИЕ 8.**Использование лекарственных средств в зависимости от приема пищи**

Лекарственные средства	Применение в зависимости от приема пищи	Комментарии
Фенспирид	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Антигистаминные препараты I поколения</i>		
Гидроксизин	Во время еды, не разжевывая	Пища повышает всасывание
Дименгидринат	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Диметинден	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Дифенгидрамин	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Доксиламин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Клвмастин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Мебгидрамин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка
Меклозин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Прометазин	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Секвифенадин	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Хифенадин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка
Хлоропирамин	Во время еды	Пища повышает всасывание
Ципрогептадин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Антигистаминные препараты II поколения</i>		
Акривастин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Астемизол	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Дезлоратадин	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Лоратадин	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Терфенадин	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Фексофенадин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Цетиризин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища замедляет всасывание
Эбастин	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание

Лекарственные средства	Применение в зависимости от приема пищи	Комментарии
<i>Стабилизаторы мембран тучных клеток</i>		
Кетотифен	Во время еды	Пища повышает всасывание
Кромоглициевая кислота	За 15 мин до еды	Для предупреждения пищевой аллергии
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов		
Монтелукаст	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища замедляет всасывание
Зафирлукаст	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища замедляет всасывание
<i>Глюкокортикоиды</i>		
Бетаметазон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Гидрокортизон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Дексаметазон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Метилпреднизолон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Преднизолон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Триамцинолон	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
Триамцинолона ацетонид	После еды	Пища уменьшает действие препарата на слизистую оболочку желудка
<i>β-адреномиметики</i>		
Дэфедрин	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Эфедрина гидрохлорид	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Диметилксантины		
Дипрофиллин	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Теофиллин, аминафиллин	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Противокашлевые средства</i>		
Бутамират	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Глауцин	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Декстрометорфан	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание

Лекарственные средства	Применение в зависимости от приема пищи	Комментарии
Кодеин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Леводропропизин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Ледин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Окселадин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Пентоксиверин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Преноксдиазин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Типепидин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Этилморфин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Неферментные муколитики</i>		
Амброксол	Во время еды	Пища повышает всасывание
Ацетилцистеин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка
Бромгексин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка
Карбоцистеин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка
<i>Отхаркивающие средства</i>		
Аммония хлорид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Гвайфенезин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка
Глицирам	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Калия йодид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Ликорин	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Мукалтин	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Натрия бензоат	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Препарат лучше всасывается из менее кислой среды

Лекарственные средства	Применение в зависимости от приема пищи	Комментарии
Натрия йодид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Терпингидрат	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Стимуляторы дыхания</i>		
Ацетазоламид	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Медроксипрогестерон	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
Никетамид	Не имеет значения	Пища не влияет на всасывание
<i>Производные гидразида изоникотиновой кислоты</i>		
Изониазид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Метазид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Опиниазид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Фтивазид	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Рокситромицин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Спирамицин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Эритромицин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Тетрациклины</i>		
Доксициклин	После еды	Пища уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка
<i>Линкозамиды</i>		
Линкомицин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Амфениколы</i>		
Хлорамфеникол	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Оксазолидиноны</i>		
Линезолид	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Фторхинолоны</i>		
Ломефлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Моксифлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание

Лекарственные средства	Применение в зависимости от приема пищи	Комментарии
Норфлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Офлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Пефлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Спарфлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Ципрофлоксацин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Сульфаниламиды</i>		
Сульфадиметоксин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
<i>Нитроимидазолы</i>		
Метронидазол	Во время или после еды, не разжевывая, запивая водой или молоком	Пища повышает всасывание
Тинидазол	Во время или после еды	Пища повышает всасывание
<i>Противовирусные средства</i>		
Амантадин	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Арбидол	До еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Рибавирин	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды	Пища уменьшает или замедляет всасывание
Римантадин	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
<i>НПВС</i>		
Ацетилсалициловая кислота	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Диклофенак	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Ибупрофен	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды
Кетопрофен	После еды	Препарат лучше всасывается из более кислой среды

ПРИЛОЖЕНИЕ 9.

Использование лекарственных препаратов во время беременности.

(По материалам дипломного проекта «Фармакоэпидемиология использования лекарственных препаратов у женщин в период беременности» Дрозд Е.Б.)

Категоризация лекарственных средств проводилась на основании категоризатора риска применения лекарств при беременности, предложенного Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами – **FDA (Food and Drug Administration)** и **официальной информации производителей:**

A – лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

B – лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий и повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказанной зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено.

C – лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных (обусловленное фармакологическими свойствами), но не вызывающее развитие врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

D – лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

X – лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять во время беременности.

Препарат	Данные FDA	Официальные данные производителя ЛС
Абактал	C	Нет
Азалептин	C	Нет
Азитромицин	B	C осторожностью
Актовегин	н/к	Да
Альмагель	B	Нет
Амоксиклав	B	C осторожностью
Амоксициллин	B	C осторожностью
Ампициллин	B	Да
Анальгин	B	Да
Анаприлин	C	C осторожностью
Арбидол	н/к	Да
Атрикан	B	Да

Афлубин	н/к	Да
Ацетилсалициловая кислота	С	Нет в I и III триместре
Ацикловир	С	С осторожностью
Бензилпенициллин натрия	В	Да
Берлитион	н/к	Нет
Бетадин	н/к	Нет во II и III триместре
Биопарокс	н/к	Да
Бисакодил	н/к	С осторожностью
Бисептол	С	Нет
Бромгексин	н/к	Нет
Бронхолитин	С	Нет
Бронхосан	н/к	Нет в I триместре
Валериана	н/к	Да
Вентер	В	Нет
Верапамил	С	С осторожностью
Вильпрафен	н/к	С осторожностью
Витамин Е	А	Да
Виферон	н/к	Да
Вольтарен	В, D – в III триместре	Нет в III триместре
Гентамицин	С	Нет
Гинипрал	В	Да
Глицин	н/к	Да
Грандаксин	н/к	Нет в I триместре
Дексаметазон	С	С осторожностью
Депакин	D	Нет
Диазолин	н/к	Нет
Диане	Х	Нет
Диклофенак	В, D – в III триместре	Нет в III триместре
Димедрол	С	Нет
Диоксидин	н/к	Нет
Дипиридамола	С	С осторожностью
Доксициклин	D	Нет
Донормил	В	Да
Допегит	В	С осторожностью
Зиртек	В	Да
Изониазид	С	Да
Индометацин	В	С осторожностью
Инстенон	н/к	С осторожностью
Инсулин	В	Да
Йод-актив	н/к	Да
Йодомарин	н/к	Да
Канамицин	D	С осторожностью
Квамател	В	Нет
Кестин	н/к	Нет
Кеторолак	С	Нет
Клабакс	С	С осторожностью
Кларитин	В	Да
Клион-Д	В	Нет в I триместре
Клотримазол	В	Нет в I триместре
Клофелин	С	С осторожностью

Коделак	С, D – если длительно	Нет в I триместре
Кодтерпин	С, D – если длительно	Нет в I триместре
Конкор	С	Нет
Контрикал	н/к	Нет в I триместре
Лазикс	С	Да
Лазолван	н/к	Нет в I триместре
Левомецетин	С	Нет
Левотинокс	А	Да
Лидокаин	С	Нет
Линкомицин	В	Нет
Логест	Х	Нет
Лоперамид	В	Нет в I триместре
Маалокс	В	Нет
Магне-В6	А	Да
Магния сульфат	В	Да
Макропен	н/к	С осторожностью
Матерна	А	Да
Медофлюкон	С	С осторожностью
Мезим	н/к	С осторожностью
Мелокс	С	Нет
Метацин	н/к	Да
Метеоспазмил	н/к	Нет
Метронидазол	В	Нет в I триместре
Микрофоллин	Х	Нет
Називин	н/к	С осторожностью
Назол	н/к	Нет
Найз	н/к	Нет
Нистатин	В	Нет
Нитроксилин	н/к	Нет в III триместре
Новинет	Х	Нет
Новокаин	С	С осторожностью
Нолицин	С	Нет
Норваск	С	Да
Норфлоксацин	С	Нет
Но-шпа	н/к	С осторожностью
Оксациллин	В	Да
Олететрин	D	Нет
Омез	С	Нет
Папаверин	н/к	Да
Парацетамол	В	Да
Парлодел	С	Нет
Партусистен	н/к	С осторожностью
Пенталгин	D	Нет в I триместре
Пимафуцин	н/к	Да
Пирацетам	н/к	Нет
Платифиллин	н/к	Да
Полижинакс	н/к	Нет
Постинор	Х	Нет
Прегнавит	А	Да
Пренатал	А	Да

Прогестерон	D	С осторожностью
Ранитидин	B	С осторожностью
Реланиум	D	Нет в I триместре
Ремантадин	н/к	Нет
Ровамицин	C	Да
Сальбутамол	B	Нет в I триместре
Смекта	н/к	Да
Сонапакс	C	Нет
Сорбифер	н/к	Да
Спазмалгон	н/к	Нет
Спарфлоксацин	C	Нет
Стимулотон	C	Нет
Супракс	B	Да
Супрастин	B	Нет
Таваник	C	Нет
Тавегил	C	Нет
Танацехол	н/к	Да
Таривид	C	Нет
Темпалгин	B	Да
Теопек	C	Нет
Тера-Флю	н/к	С осторожностью
Тержинан	н/к	С осторожностью
Тетрациклин	D	Нет
Тинидазол	B	Нет в I триместре
ТиреокOMB	A	Да
Грамадол	C	Нет
Триамцинолон	C	С осторожностью
Три-Регол	X	Нет
Ультоп	н/к	Нет
Утрожестан	D	С осторожностью
Фарингосепт	н/к	Да
Феварин	C	С осторожностью
Феназепам	н/к	Нет
Фенкарол	н/к	Нет
Фенобарбитал	D	Нет в I триместре
Фенюльс	н/к	Да
Фервекс	C	С осторожностью
Фестал	н/к	С осторожностью
Финлепсин	C	Нет в I триместре
Флуконазол	C	С осторожностью
Фолиевая кислота	A	Да
Фтивазид	н/к	Да
Фурагин	B	Да
Фурадонин	B	Да
Фуразолидон	C	Да
Халиксол	н/к	Нет
Церебролизин	н/к	С осторожностью
Церукал	B	Нет
Цефазолин	B	Да
Цефобид	B	Да

Цефотаксим	В	Да
Циклоферон	н/к	Нет
Ципролет	С	Нет
Ципрофлоксацин	С	Нет
Цитрамон	В	Да
Эритромицин	В	С осторожностью
Эспумизан	н/к	Да
Эссенциале	н/к	Да
Этамбутол	В	С осторожностью
Эуфиллин	С	С осторожностью
Эффералган	В	Да