

**М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский**

# **КУРС ЛЕКЦИЙ**

**ПО ФАРМАКОЛОГИИ**

**(в 2-х томах)**

**Витебск 2013**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ С КУРСОМ  
ФАКУЛЬТЕТА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ  
КАДРОВ**

**М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский**

# **КУРС ЛЕКЦИЙ**

**ПО ФАРМАКОЛОГИИ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 и 4 КУРСОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

**(в 2-х томах)**

**ТОМ 2**

**Рекомендовано Учебно-методическим объединением Республики Беларусь по  
медицинскому образованию по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» в качестве  
пособия для студентов высших учебных заведений**

**Витебск 2013**

УДК 615: 371.3(07)  
ББК 52.81я73  
К64

Рецензенты:

Хапалюк А.В., заведующий кафедрой клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Захаренко А.Г., заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, кандидат медицинских наук, доцент, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Конорев М.Р.**

**К64** Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: Том 2; Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2013. – 250 с.

ISBN 978-985-466-679-2

Пособие соответствует типовой программе по фармакологии для студентов фармацевтического факультета и предназначено для студентов 3 и 4 курса фармацевтического факультета, факультета подготовки иностранных граждан, а также может быть полезным для студентов других факультетов и старших курсов, и может быть использовано в практической деятельности магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов.

**УДК 615:371.3(07)**  
**ББК 52.81я73**

**ISBN 978-985-466-679-2**

© Конорев М.Р., Крапивко И.И.,  
Рождественский Д.А., 2013  
© УО «Витебский государственный  
медицинский университет», 2013

## СОДЕРЖАНИЕ

Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов.....	6
Средства, влияющие на функции органов дыхания .....	6
Стимуляторы дыхания (дыхательные analeптики) .....	6
Противокашлевые средства .....	7
Отхаркивающие средства .....	9
Сурфактанты .....	12
Бронхолитические средства .....	13
Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему .....	19
Средства, влияющие на сократительную функцию сердца (кардиотонические средства) .....	19
Лекарственные средства, применяемые при нарушении сердечного ритма .....	26
Лекарственные средства, влияющие на сосудистый тонус .....	31
Средства, влияющие на нейрогенный компонент сосудистого тонуса...	31
Средства, влияющие на гуморальный компонент сосудистого тонуса (ренин-ангиотензиновую систему - РАС) .....	41
Средства, влияющие на миогенный компонент сосудистого тонуса...	45
Диуретические (мочегонные) средства .....	59
Средства, влияющие на функции органов пищеварения .....	65
Средства, влияющие на аппетит .....	65
Средства, влияющие на секреторную функцию желудочно-кишечного тракта.....	66
Средства, применяемые при нарушении секреторной функции желез желудка .....	66
Средства, стимулирующие секрецию желез желудка .....	67
Средства заместительной терапии .....	68
Средства, понижающие секрецию желез желудка .....	69
Антацидные средства .....	74
Гастроцитопротективные средства .....	76
Средства, применяемые при нарушениях экзокринной функции поджелудочной железы .....	78
Средства, применяемые при нарушениях функций гепатобилиарной системы (гепатотропные средства) .....	81
Желчегонные средства .....	82
Гепатопротекторные средства .....	84
Холелитолитические средства .....	86

Средства, влияющие на моторную функцию ЖКТ .....	87
Рвотные и противорвотные средства .....	87
Слабительные средства (лаксативы) .....	93
Антидиарейные средства .....	98
Средства, влияющие на систему крови .....	100
Лекарственные средства, влияющие на кроветворение .....	100
Средства, стимулирующие эритропоэз .....	100
Средства, стимулирующие лейкопоэз .....	108
Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови .....	110
Антиагреганты .....	112
Антикоагулянты прямого действия .....	115
Непрямые антикоагулянты .....	119
Прокоагулянты .....	121
Фибринолитические средства .....	122
Антифибринолитические средства .....	124
Химиотерапевтические средства .....	126
Антибактериальные средства .....	126
Антибиотики .....	126
Пенициллины .....	127
Цефалоспорины .....	133
Карбапенемы .....	138
Монобактамы .....	139
Гликопептиды .....	140
Циклические пептиды .....	141
Полимиксины .....	141
Аминогликозиды .....	143
Антибиотики, производные диоксиаминофенилпропана (Амфениколы) .....	147
Тетрациклины .....	150
Макролиды .....	153
Линкозамиды .....	159
Сульфаниламидные средства .....	161
Хиноксалины .....	167
Нитрофураны .....	169
8-оксихинолины .....	171
Нитроимидазолы .....	173
Хинолоны/фторхинолоны .....	176
Оксазолидиноны .....	181
Противотуберкулезные средства .....	182
Лекарственные средства, используемые для лечения лепры .....	188

Противогрибковые средства .....	190
Противопротозойные средства .....	197
Средства, применяемые для лечения и профилактики малярии .....	197
Противоамебные средства .....	202
Средства, используемые для лечения лямблиоза .....	205
Средства для лечения трихомониаза .....	205
Средства для лечения токсоплазмоза .....	206
Средства для лечения лейшманиоза .....	206
Противоэктопаразитарные средства .....	207
Противовирусные средства .....	208
Противоглистные средства .....	222
Антисептические и дезинфицирующие средства .....	225
Противоопухолевые средства .....	231
Общие принципы лечения отравлений лекарственными средствами .....	246
Список литературы.....	249

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

К этой группе лекарственных средств относятся:

- Стимуляторы дыхания (дыхательные аналептики)
- Противокашлевые средства
- Отхаркивающие средства
- Бронхолитические и другие средства, применяемые при бронхоспазмах.

### СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ/ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ

Это лекарственные средства, способные восстанавливать сниженную глубину и частоту дыхания.

Исходя из механизма действия, их можно разделить на 3 группы:

- Средства, оказывающие прямое возбуждающее влияние на дыхательный центр (бемегрид, кофеин-бензоат натрия)
- Стимуляторы дыхания рефлекторного действия (раствор аммиака)
- Стимуляторы дыхания смешанного типа действия (никетамид)

#### **Бемегрид (Bemegride, син. Ahypnon)**

Аналептическое средство, производное пиперидина.

Проникает в ЦНС и оказывает прямое стимулирующее влияние на центры продолговатого мозга: дыхательный и сосудодвигательный.

Активация центра дыхания сопровождается повышением его чувствительности к гуморальным раздражителям ( $\text{CO}_2$ ) и нервным стимулам. Это приводит к усилению потока эфферентных импульсов к дыхательной мускулатуре и повышению амплитуды и частоты дыхательных движений, что особенно отчетливо проявляется при их нарушении, обусловленными угнетением ЦНС барбитуратами. Бемегрид, будучи сходным по структуре с барбитуратами, конкурирует с ними за места связывания и таким образом проявляет антагонизм с производными барбитуровой кислоты.

Применяется для восстановления дыхания при наркозе барбитуратами, а также при острых отравлениях этими веществами.

Назначают внутривенно по 2-5 мл 0,5% р-ра до полного восстановления дыхания.

Н.Э.: превышение рекомендуемых доз может вызвать развитие судорог.

Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 10 мл.

#### **Кофеин-бензоат натрия (Caffeine-sodium benzoate, син. Coffeinum-natrii benzoas)**

Легко растворимая в воде соль кофеина – алкалоида, содержащегося в листьях чая, зернах кофе, бобах какао, орехах колы и оказывает действие, сходное с ним.

Блокирует аденозиновые рецепторы и таким образом ослабляет угнетающее действие на ЦНС аденозина, в больших дозах – угнетает активность фосфодиэстеразы и повышает внутриклеточное содержание цАМФ.

Стимулирует кору, дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может привести к восстановлению функций мозга, дыхания и кровообращения, особенно при их нарушениях, обусловленных угнетением функций ЦНС.

Оказывает также прямое стимулирующее влияние на сердце: повышает частоту и силу сердечных сокращений.

Расслабляет гладкую мускулатуру и повышает сократимость скелетной.

Усиливает клубочковую фильтрацию и угнетает канальцевую реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$  и таким образом повышает, хотя и слабо, диурез.

Применение:

- Угнетение функций ЦНС и сердечно-сосудистой системы при инфекционных и других заболеваниях, отравлениях наркотическими анальгетиками или алкоголем (в настоящее время его рекомендуется заменить специфическими антагонистами).

Назначают под кожу по 100-200 мг. При этом следует иметь в виду, что диапазон доз, в которых проявляется аналептическое действие небольшой, в связи с чем превышение рекомендуемых доз может привести к возникновению судорог.

Н.Э.: тошнота, рвота, аритмии, судороги.

Ф.в.: 2% и 10% р-ры в амп. по 1 и 2 мл, табл. 0,1 и 0,2.

#### **Раствор аммиака 10% (Solutio Ammonii caustici, син. Liquor Ammonii caustici)**

10% водный раствор аммиака – нашатырный спирт.

При вдыхании оказывает стимулирующее влияние на окончания чувствительных волокон тройничного нерва, что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Повышение их тонуса сопровождается увеличением частоты и глубины дыхательных движений, сужением сосудов и повышением общего периферического сопротивления.

В итоге восстанавливается дыхание и нормализуется АД.

Используют для возбуждения дыхания и выведения из обморочного состояния.

Применяют: смачивают ватку или марлю и подносят к носовым отверстиям.

Н.Э.: раздражающее действие, что может приводить к спазму голосовой щели, при неосторожном применении – ожоги.

Ф.в.: 10% р-р в амп. или флак. по 10 мл.

#### **Никетамид (Niketamid, син. Cordiamin)**

Аналептическое средство со смешанным механизмом действия. Оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры, а также опосредованное, обусловленное стимуляцией синокаротидной зоны. В конечном итоге это приводит к увеличению частоты и амплитуды дыхания и повышению АД, особенно при их нарушении, обусловленном угнетением функций ЦНС.

Применение:

- Отравление средствами для наркоза, снотворными, спиртом этиловым, асфиксия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс.

Назначают в/в, п/к, в/мыш от 1-2 мл до 3-5 мл.

Ф.в.: амп по 1 и 2 мл.

## **ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, подавляющие кашель.

Предназначены, главным образом, для подавления непродуктивного (сухого) кашля. Продуктивный кашель, сопровождающийся отхождением мокроты, чаще всего подавлять не следует, так как он обеспечивает защитную функцию кашлевого рефлекса – удаление секрета бронхиальных желез, экссудата, трансудата, инородных тел, попавших из внешней среды и других факторов (веществ), раздражающих слизистую оболочку дыхательных путей.

Исходя из основной направленности действия, противокашлевые средства разделяют на 2 группы:

- Центрального действия (кодеин, декстрометорфан, глауцин, окселадин)
- Периферического действия (преноксдиазин)

#### **Кодеин (Codeine)**

Алкалоид опия, близкий по структуре и действию к морфину. Уступает ему по активности.

Оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр, что приводит к подавлению кашлевого рефлекса.

В отличие от морфина, в рекомендуемых дозах, не угнетает дыхания.

Может вызывать аналгезию. Однако для этого необходимы более высокие дозы, чем те, которые используются для подавления кашля.

Применение:

- Кашель различной этиологии (внутри по 10-20 мг 3-4 раза в день)
- Умеренные боли (внутри по 20-60 мг на прием, при необходимости – до 120 мг в сутки).

Н.Э.: задержка эвакуации мокроты из дыхательных путей, сонливость, запоры, задержка мочи, миоз, в больших дозах – угнетение дыхания, при длительном применении – толерантность и лекарственная зависимость.

Ф.в.: порошок, табл. по 0,02 в виде фосфата (Codeine phosphate).

### **Декстрометорфан (Dextromethorphan)**

D-3-метокси- N-метилморфинан.

D-изомер аналога кодеина наркотического анальгетика леворфаноло.

Однако в отличие от L-изомера не обладает анальгезирующими свойствами и не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

Повышает порог возбудимости нейронов кашлевого центра и таким образом ослабляет кашлевой рефлекс. Действие, в отличие от такового кодеина, не связано с влиянием на опиоидные рецепторы, так как не блокируется налоксоном.

По противокашлевой активности близок к кодеину.

Применяется для подавления кашля различной этиологии.

Назначают внутри по 10-30 мг 3, при необходимости – 6 раз в день, самостоятельно, а также в сочетании с антигистаминными и другими средствами (Туссин плюс, Гликодин, Черикоф).

Н.Э.: сонливость, запоры.

Ф.в.: леденцы (lozenges) по 0,005, сироп с содержанием 5, 7,5, 10, 15 мг в 1 мл, пластинки для жевания 0,015.

### **Окселадин (Oxeladin, син. Tusuprex, Paxeladine)**

Синтетическое средство, подавляющее кашель, центрального действия.

Оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр, что приводит к подавлению кашлевого рефлекса.

В рекомендуемых дозах не угнетает дыхательный центр, не оказывает наркотического и седативного действия и не вызывает лекарственной зависимости.

Применение:

- Для подавления кашля при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей.

Назначают внутри по 10-30 мг 3-4 раза в сутки.

Н.Э.: задержка эвакуации мокроты из дыхательных путей.

Ф.в.: табл. по 0,01 и 0,02, 0,2% сироп во флак. по 125 мл.

### **Бутарамита цитрат (Butaramite citrate, син. Sinecod)**

По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к окселадину.

Применяют при остром и хроническом кашле.

Назначают внутри по 5 мг 3-4 раза в день, лекарственные формы с пролонгированным действием – 2 раза в день.

Ф.в.: драже 0,005, драже пролонгированного действия 0,02, 0,5% р-р для приема внутри во флак. по 10 мл, а также в комбинации с гвайфенезином в виде капель Стоптуссин.

### **Преноксдиазин (Prenoxdiazine, син. Libexine)**

Противокашлевое средство периферического действия.

Подавляет кашель, воздействуя на слизистую оболочку респираторного тракта, вызывая ее анестезию. Снижается чувствительность рецепторов к воздействию факторов, которые в конечном итоге могут приводить к активации кашлевого рефлекса.

По противокашлевой активности близок к кодеину

Угнетения дыхания и лекарственной зависимости не вызывает.

Применяется для подавления кашля при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей.

Назначают внутрь по 100-200 мг 2-4 раза в сутки.

Н.Э.: задержка эвакуации мокроты из дыхательных путей.

Ф.в.: табл. по 0,1.

### **ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, улучшающие отхождение мокроты.

Классификация:

- Средства, стимулирующие отхаркивание (экспекторанты)
  - Рефлекторного действия (лекарственные средства термопсиса)
  - Прямого действия (калия йодид, натрия гидрокарбонат)
- Муколитические средства (ацетилцистеин, карбоцистеин, месна, бромгексин, амброксол).

#### **Настой травы термопсиса (Infusum herbae Thermopsidis)**

Отхаркивающее средство рефлекторного действия.

Содержащиеся в настое вещества, при приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что приводит к рефлекторной активации центра блуждающего нерва (n. vagus), расположенного в продолговатом мозгу и усилению вследствие этого, парасимпатических влияний на периферию, в том числе к бронхам. При этом рефлекторно усиливается секреция бронхиальных желез и активность мерцательного эпителия. Мокрота становится более обильной, менее вязкой и отделение ее при кашле облегчается.

Применение:

- В качестве отхаркивающего средства при наличии активного воспалительного процесса в дыхательных путях. При атрофических изменениях в слизистой оболочке дыхательных путей (повреждении реснитчатого эпителия дыхательных путей), что имеет место, например, при хроническом бронхите курильщиков, мало эффективен.

Назначают внутрь по 1 столовой ложке 3-4 раза в день.

Н.Э.: в связи с раздражающим действием на слизистую оболочку желудка возможно слюнотечение, тошнота, рвота, обострение язвенной болезни, гастрита.

Ф.в.: настой, приготавливаемый ex tempore в соотношении 1 : 400.

#### **Калия йодид (Kalii iodidum, син. Potassium iodida)**

Отхаркивающее средство прямого действия.

После приема внутрь и абсорбции в системный кровоток, активно секретруется бокаловидными клетками слизистой оболочки и оказывает прямое стимулирующее влияние на секрецию бронхиальных желез и активность мерцательного эпителия.

В результате усиливается секреция бронхиальной слизи, главным образом за счет увеличения содержания в ней воды и повышается мукоцилиарный транспорт, что облегчает выделение мокроты при кашле.

Применение:

- В качестве отхаркивающего средства при малопродуктивном кашле при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, бронхиальной астме (внутри в виде 1-3% р-ра по 2-3 столовых ложки 3-4 раза в день)
- Как лекарственное средство йода при эндемическом зобе (внутри по 40 мг 1 раз в неделю), а также может быть использован для предупреждения накопления радиоактивного йода в щитовидной железе, в том числе при применении йодсодержащих радиофармацевтических средств (внутри профилактически по 125 мг ежедневно в течение 5-10 дней)

Н.Э.: раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ (для профилактики лекарственных средств йода следует запивать молоком, киселем, чаем и т.п.), явления йодизма (насморк, крапивница, отек Квинке).

Ф.в.: 3% р-р во флак. по 200 мл, табл. 0,04, 0,125, 0,25 и 0,5.

#### **Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrocarbonas, син. Sodium bicarbonate)**

Сдвигает в щелочную сторону реакцию бронхиальной слизи, что способствует ослаблению связей, стабилизирующих молекулы мукополисахаридов и мукопротеидов, что делает мокроту менее вязкой, облегчая, таким образом, ее отделение при кашле.

В силу своей осмотической активности удерживает воду, что ведет к разжижению (регидратации) мокроты, увеличению ее объема, что также способствует экспекторантному эффекту.

Эспекторантное действие наиболее выражено при назначении гидрокарбоната в виде ингаляций. При таком способе введения резорбтивного действия и нежелательного влияния на кислотно-щелочное равновесие удается, как правило, избежать.

Натрия гидрокарбонат используется также в расчете на антацидное действие (внутри по 0,5-1,0 несколько раз в день), а также для коррекции метаболического ацидоза (в/в).

Н.Э.: при резорбтивном действии возможно развитие алкалоза, что сопровождается потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе, беспокойством, в тяжелых случаях – судорогами.

Ф.в.: порошок, табл. по 0,3 и 0,5, 4% р-р в амп. по 20 мл.

#### **Ацетилцистеин (Acetylcystein, син. АСС, Broncholylin, Mucosolvin)**

Н-ацетил-L-цистеин.

Производное аминокислоты цистеина, полученное путем замещения водорода аминогруппы остатком уксусной кислоты.

Содержит в структуре своей молекулы свободную сульфгидрильную группу, благодаря чему, способен разрывать дисульфидные связи кислых гликопротеидов мокроты (свободные сульфгидрильные группы, окисляясь, восстанавливают дисульфидные связи в их молекулах). При этом молекулы деполимеризуются и мокрота становится менее вязкой и адгезивной, что облегчает ее отделение при кашле.

Разжижает также гной.

Применяют при затрудненном отделении мокроты (малопродуктивном кашле) при бронхитах, пневмонии, бронхоэктатической болезни и других заболеваниях нижних дыхательных путей.

Назначают внутрь (по 400-600 мг в сутки в 1 или 2 приема. Таблетки или гранулы предварительно растворяют в 100 мл воды и применяют не позже 1 часа спустя) или ингаляционно (по 2-5 мл 20% р-ра 3-4 раза в день). Последнее предпочтительнее, так как при приеме внутрь биодоступность ацетилцистеина низкая (около 10%) из-за интенсивного метаболизма в печени при первичном прохождении.

Ацетилцистеин используется также при остром отравлении ацетаминофеном (парацетамолом) - является антидотом при отравлении этим веществом. При этом его назначают внутрь: вначале 140 мг/кг, затем по 70 мг/кг каждые 4 часа. Может быть назначен внутривенно.

Как уже указывалось ранее (см. Нестероидные противовоспалительные средства) часть ацетаминофена в печени подвергается гидроксигированию с образованием высокотоксичного метаболита N-ацетил-пара-бензохинонимина. При невысокой концентрации этот метаболит быстро инактивируется, связываясь с SH-группами глутатиона. При приеме больших доз (10,0 и более) ацетаминофена или при снижении содержания восстановленного глутатиона, его количества становится недостаточным для нейтрализации образующегося токсического метаболита и последний реагирует с SH-группами белковых компонентов клеток печени, что вызывает нарушение их функций, повреждение гепатоцитов и может привести к некрозу печеночной ткани.

Ацетилцистеин, являясь донором SH-групп, способствует восстановлению запасов глутатиона и таким образом способствует детоксикации образующегося токсического метаболита ацетаминофена.

Н.Э.: тошнота и рвота из-за неприятного запаха ацетилцистеина, кожная сыпь, диарея, бронхоспазм, усиление кровохарканья.

Ф.в.: гранулы 0,2 и 0,6 для приготовления растворов для приема внутрь, табл. шипучие 0,1, 0,2 и 0,6, 20% р-р для ингаляций в амп. по 5 и 10 мл, 5% р-р для инъекций в амп. по 10 мл и 10% р-р в амп. по 2 и 3 мл.

#### **Карбоцистеин (Carbocysteine, син. Brontacar, Sinecod-tosse)**

Муколитическое средство, сходное по структуре и действию с ацетилцистеином: вызывает деполимеризацию протеогликанов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и способствует удалению из дыхательных путей.

Не исключено также, что определенную роль играет способность карбоцистеина стимулировать сиаловую трансферазу – фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, что приводит к уменьшению содержания в мокроте нейтральных гликопептидов и повышению концентрации гидроксисиалогликопептидов, что восстанавливает вязкость и эластичность слизи.

Применяют при заболеваниях дыхательных путей с обильным и вязким бронхиальным отделяемым, а также для подготовки больных к бронхоскопии или бронхографии.

Назначают внутрь по 2 капс. или по 15 мл 5% сиропа 3 раза в день

Эффективность при ингаляционном или интратрахеальном введении ниже чем при пероральном приеме.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.

Ф.в.: капс. для приема внутрь 0,375, табл. для жевания по 0,75, 2,5% и 5% сироп во флак. по 100, 125 и 200 мл.

#### **Месна (Mesna, син. Uromitexan)**

Натриевая соль 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты.

По действию близок к ацетилцистеину. В связи с наличием в структуре молекулы свободной сульфгидрильной группы способен разрывать дисульфидные связи протеогликанов мокроты и таким образом понижать ее вязкость, что способствует облегчению ее удаления из дыхательных путей при кашле.

В качестве отхаркивающего средства обычно назначают по 600-1200 мг в виде ингаляций (3-6 мл 20% раствора без разведения или в разведении 1:1 дист. водой или 0,9% р-ром натрия хлорида).

Независимо от пути введения месна выводится почками в неизменном виде. Это позволяет использовать месну для защиты слизистой оболочки мочевыводящих путей от раздражающего действия акролеина – токсического вещества, образующегося при метаболизме, цитотоксического вещества циклофосамида (циклофосфана), используемого для химиотерапии опухолей. Эффективность объясняют способностью месны связывать акролеин с образованием нетоксичных тиоэфиров. Назначают в/в, в дозе, составляющей 20% от дозы циклофосамида.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, гематурия, аллергические реакции.

Ф.в.: 20% р-р в амп. по 3 мл, табл. 0,4 и 0,6, 10% р-р для инфузии во флак. по 4 мл.

#### **Бромгексин (Bromhexine, син. Bronchosan, Flegamin)**

Производное циклогексиламина.

Является синтетическим аналогом алкалоида *визицина*, отхаркивающие свойства которого были давно известны в традиционной медицине Востока.

Оказывает муколитическое действие: вызывает деполимеризацию мукополисахаридов мокроты, что связано, как полагают, с повышением активности лизосомальных ферментов бокаловидных клеток слизистой бронхов.

Одновременно стимулирует образование сурфактанта, обеспечивающего необходимые вязко-эластические свойства стенок альвеол, их защиту от неблагоприятных факторов и улучшающего реологические свойства бронхолегочного секрета.

В совокупности такое действие бромгексина приводит к стимуляции отхаркивания и более легкому удалению мокроты при кашле.

Применяется как отхаркивающее средство при острых и хронических заболеваниях бронхов и легких с нарушением отхождения мокроты, а также может быть использован профилактически для предотвращения скопления мокроты в бронхах в послеоперационном периоде и длительной иммобилизации у лежачих больных.

Назначают внутрь по 8-16 мг 3-4 раза в день.

Н.Э.: аллергические реакции, диспепсические расстройства.

Ф.в.: табл. 0,004 и 0,008, драже 0,004, 0,008 и 0,012, 0,08% сироп во флак. по 50, 100 и 120 мл, 0,2% р-р для ингаляций во флак. по 100 мл.

#### **Амброксол (Ambroxol, син. Lasolvan, Deflegmin)**

Является одним из активных метаболитов бромгексина и оказывает на организм действие, сходное с ним.

Оказывает муколитическое действие, повышает синтез, секрецию сурфактанта и блокирует его распад и улучшает, таким образом, мукоцилиарный транспорт.

Отличается от бромгексина высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Применяют в качестве отхаркивающего средства по тем же показаниям, что и бромгексин у больных с высокими адгезивными свойствами мокроты (мокрота прилипает к стеклу).

Назначают:

- Внутрь после еды по 30 мг в виде таблеток, сиропа 3 раза в день
- Ингаляционно по 2-3 мл 0,75% р-ра по 1-2 ингаляции в день
- В/мыш. или в/в по 30-45 мг 2-3 раза в день.

Н.Э.: диспепсические расстройства (тошнота, рвота), обострение язвенной болезни, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,03, 0,3% сироп во флак. по 100 мл, 0,75% р-р для ингаляций во флак. по 40 и 100 мл, 0,3% р-р для инъекций в амп. по 5 мл.

## **СУРФАКТАНТЫ**

Это группа лекарственных средств, восполняющих недостаток эндогенных сурфактантов.

Эндогенные сурфактанты продуцируются специальными альвеолярными клетками. Являются поверхностно активными веществами, понижающими поверхностное натяжение легочной жидкости и играющими в связи с этим важную роль в обеспечении адекватной эластичности альвеол.

Недостаточность легочных сурфактантов у новорожденных, особенно недоношенных, является причиной развития тяжелого состояния, угрожающего жизни, так называемого респираторного дистресс-синдрома. Проявляется множественными ателектазами, отеком легких, нарушением газообмена и возникновением острой дыхательной недостаточности.

Введение сурфактантов извне позволяет восстановить их содержание в легочной ткани и таким образом ослабить проявление дистресс-синдрома.

#### **Альвеофакт (Alveofact)**

Высокоочищенный натуральный сурфактант, полученный из легких крупного рогатого скота.

Представляет собой суспензию.

Применяется при синдроме дыхательной недостаточности у новорожденных, обусловленном дефицитом эндогенного сурфактанта.

Назначают по 1, 2 мл/кг путем интратрахеальной инстилляцией в течение первого часа после рождения в сочетании с ИВЛ и другими необходимыми в таких ситуациях средствами и способами терапии. Инстилляцией при необходимости повторяют до 4 раз.

Н.Э.: легочное кровотечение.

### **Эксосурф для новорожденных (Exosurf neonatal)**

Действующим веществом эксосурфа служит кольфосцерил пальмитат, являющийся компонентом эндогенного сурфактанта легких.

Применяют для профилактики и лечения тяжелого дистресс-синдрома новорожденных с массой тела менее 1350 грамм и признаками незрелости легких.

Назначают путем инстилляций в трахею через эндотрахеальную трубку в дозе 5 мл/кг (67,5 мг), при необходимости повторно через 12 и 24 часа в той же дозе.

Н.Э.: легочное кровотечение.

Ф.в.: порошок во флак., с содержанием 108 мг кольфосцерила пальмитата, в комплекте с растворителем (водой для инъекций 8 мл).

## **БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные вещества, понижающие тонус гладкой мускулатуры бронхов, что приводит к их расширению и вызывает улучшение бронхиальной проходимости.

Выделяют следующие группы бронхолитических средств:

- $\beta_2$  адrenomиметики / агонисты  $\beta_2$  адренорецепторов
  - избирательного действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин, формотерол, салметерол)
  - неизбирательного действия (изопреналин, орципреналина сульфат, эпинефрин, эфедрин и его производные)
- метилксантины (теофиллин, аминофиллин)
- м-холиноблокаторы (ипратропия бромид)

### **$\beta_2$ адrenomиметики / агонисты $\beta_2$ адренорецепторов**

Механизм бронхолитического действия агонистов  $\beta_2$  адренорецепторов связан с их влиянием на  $\beta_2$  а.р. цитоплазматических мембран гладкомышечных клеток

Возбуждение  $\beta_2$  адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы и усилению синтеза цАМФ. Повышение внутриклеточного содержания цАМФ инактивирует киназу легких цепей миозина (миозинкиназу), что затрудняет взаимодействие сократительных белков актина и миозина и вызывает понижение тонуса гладкомышечных клеток и гладкой мускулатуры в целом.

Расслабление гладкой мускулатуры бронхов приводит к прекращению бронхоспазма, расширению просвета бронхов и улучшению бронхиальной проходимости.

В расчете на бронхолитическое действие агонисты  $\beta_2$  адренорецепторов вводят в организм чаще всего ингаляционным путем. При этом риск возникновения побочных эффектов, связанных с резорбтивным действием, меньший, чем при введении внутрь или инъекционным способом.

$\beta_2$  адrenomиметики относятся к наиболее сильным бронхолитикам, эффективным у большинства больных.

### **Сальбутамол (Salbutamol, син. Ventolin, Albuterol)**

Избирательно действующий  $\beta_2$  адrenomиметик.

В терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на другие типы адренорецепторов.

В качестве бронхолитического средства используется в основном ингаляционно - назначают в виде дозированного аэрозоля по 2 ингаляции (200 мкг) каждые 4-6 часов.

При тяжелых приступах возможно введение ингаляционного раствора с использованием различных конструкций небулайзеров в течение 5-15 минут.

При неэффективности ингаляционных форм может быть назначен внутрь как вспомогательное средство по 2-4 мг 3-4 раза (пролонгированные формы – 2 раза) в день.

Действие при ингаляционном введении развивается быстро, в течение 5 минут, достигая максимума спустя 30-90 минут и сохраняется 3-6 часов.

При приеме внутрь действие развивается через 15-30 минут, с максимумом – через 2–3 часа и продолжается 8 часов (12 часов – для пролонгированных форм).

Нежелательные эффекты

При ингаляционном введении действие сальбутамола ограничивается главным образом бронхолегочным аппаратом и его влияние на  $\beta_2$  рецепторы другой локализации (миометрий, сосуды) выражено слабо или не проявляется вовсе. Тем не менее, из-за частичного оседания аэрозоля на слизистой оболочке полости рта, глотки, верхних дыхательных путей возможно развитие проявлений системного действия: покраснение лица, затрудненное мочеиспускание, изжога, мышечный тремор, при передозировке – тахикардия, снижение АД, симптомы возбуждения ЦНС.

При непрерывном применении в больших дозах к сальбутамолу может возникать тахифилаксия из-за десенситизации (понижении чувствительности) рецепторов.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 120, 200 и 400 доз (25 и 100 мкг/1доза), 0,1% раствор для ингаляций в амп. по 2,5 мл, табл. 0,002 и 0,004 (короткого действия), 0,008 – пролонгированного действия.

#### **Фенотерол (Fenoterol, син. Berotec)**

Также как и сальбутамол, является избирательно действующим  $\beta_2$  адреномиметиком и по основным характеристикам бронхолитического действия сходен с ним.

Как бронхолитическое средство применяют ингаляционно: в виде дозированного аэрозоля по 2 ингаляции (200 мкг) 3-4 раза в сутки, при необходимости – до 6 раз. При применении небулайзера – по 0,5-1 мг, в некоторых случаях – до 2,5 мг, ингалируемых в течение 10-15 минут, при необходимости повторно через 6 часов.

Действие развивается в течение 5 минут, достигая максимума через 30-60 минут и сохраняется 3-6 часов.

Н.Э.: такие же, как и при применении сальбутамола.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 100 и 200 доз (100 или 200 мкг/1доза), 0,1% раствор для ингаляций, порошок для ингаляций в капсул. по 0,2

#### **Тербуталин (Terbutalin, син. Bricanyl, Aironyl)**

Один из немногих селективных  $\beta_2$  агонистов, разрешенный к применению для подкожного введения. Показанием для такого пути введения бронхолитических средств является тяжелый приступ бронхоспазма, если ингаляционная терапия не доступна или неэффективна, как альтернатива эпинефрину.

Применение в качестве бронхолитического средства:

- ингаляционно по 2 ингаляции (400 мкг) каждые 4-6 часов.

Начало действия при этом в течение 5 минут, максимум – через 30-90 минут, длительность – 3-6 часов.

- п/к, обычно в латеральную область дельтовидной мышцы, по 0,25 мг (250 мкг), при необходимости повторно через 15-30 минут, но не более 0,5 мг (500 мкг) в течение 4 часов.

Начало действия при таком пути введения в течение 15 минут, максимум – через 0,5–1 час, продолжительность – 1,5–4 часа.

- Внутрь по 2,5–5 мг 3 раза в сутки. Макс. сут доза 15 мг.

Начало действия – спустя 60–120 минут, максимум – в течение 2-3 часов, продолжительность действия – 4-8 часов.

Н.Э.: при приеме внутрь – сердцебиение, тремор, сонливость.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 400 доз (200 мкг/1доза), 0,1% раствор для инъекций в амп. по 1 мл (1 мг в амп.), табл. 2,5 мг

#### **Формотерол (Formoterol, син. Oxis-turbuchaler)**

Относится к новому поколению  $\beta_2$  селективных агонистов.

Отличается длительностью своего действия (до 12 часов), что, как полагают, связано с высокой липофильностью вещества. Это позволяет ему растворяться и накапливаться в липидных мембранах гладкомышечных клеток. Таким образом создается своеобразное депо лекарственного средства, медленно высвобождающее вещество, что обеспечивает его длительное воздействие на близлежащие  $\beta_2$  адренорецепторы.

Показан для профилактики и длительного лечения бронхоспастических состояний.

Назначают в виде ингаляций по 1-2 ингаляции (4,5-9 мкг) 1-2 раза в сутки.

Терапевтический эффект развивается через 1-3 минуты и сохраняется 12 часов.

Н.Э.: такие же, как и при применении других  $\beta_2$  адреномиметиков.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 60 доз (4,5 и 9 мкг/доза).

### **Сальметерол (Salmeterol, син. Serevent)**

Действует сходно с формотеролом и относится к избирательно действующим  $\beta_2$  агонистам длительного действия.

Используется в качестве бронхолитического средства.

Назначают в виде ингаляций по 1-2 ингаляции (50 мкг) 2 раза в сутки, утром и вечером, с интервалом не менее 12 часов.

Действие развивается через 20 минут, достигая максимума спустя 3-4 часа и сохраняется 12 часов.

В связи с медленным развитием бронхолитического действия, сальметерол не пригоден для купирования внезапно возникающих приступов астмы и других состояний, требующих быстрого расширения просвета бронхов.

Ф.в.: дозируемый аэрозольный ингалятор 60 и 120 доз (25 и 50 мкг/доза).

### **$\beta_2$ адреномиметики неизбирательного действия**

Как бронходилататоры менее безопасны по сравнению с селективными агонистами  $\beta_2$  адренорецепторов, так как чаще вызывают аритмии и другие побочные эффекты, в связи с чем, рекомендуют по возможности избегать их применения в качестве бронхолитических средств.

### **Изопреналин (Isoprenaline, син. Isadrine)**

$\beta_1\beta_2$  адреномиметик.

Оказывает возбуждающее действие не только на  $\beta_2$  а.р., с чем связывают его бронхолитические свойства, но и на  $\beta_1$  адренорецепторы.

Активация  $\beta_1$  адренорецепторов приводит к повышению автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости миокарда, что сопровождается повышением частоты и силы сердечных сокращений, чрезмерным повышением потребности миокарда в  $O_2$  и может спровоцировать приступ стенокардии и появление аритмий.

В качестве бронхолитического средства применяют ингаляционно (реже сублингвально) для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы.

Назначают

- Ингаляционно по 1-2 ингаляции, при необходимости повторно через 4-6 часов. Действие развивается быстро, в течение 5 минут, но сохраняется, в отличие от предыдущих средств, не более 3 часов
- Сублингвально по 10-15 мг 3-4 раза в сутки.

Нежелательные эффекты

Даже при применении в рекомендуемых дозах может иметь место тахикардия, нарушения сердечного ритма, тремор, гипотония, повышение потребности миокарда в кислороде, что при повторных введениях в больших дозах может приводить к повреждению миокарда и развитию некроза.

Ф.в.: аэрозольный ингалятор 100 доз, раствор для ингаляций 0,5% и 1% во флак. по 25 и 100 мл, табл. для сублингвального применения по 0,005.

### **Орципреналина сульфат (Orciprenalini sulfas, син. Astmopent, Metaproterenol)**

По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к изопреналину.

Является стимулятором  $\beta_1\beta_2$  а.р., но, по сравнению с изопrenalином, действует более избирательно на  $\beta_2$  а.р. и в меньшей степени вызывает изменения функций сердца.

Как бронхорасширяющее средство применяют:

- ингаляционно по 2 или 3 ингаляции каждые 3-4 часа, но не более 12 ингаляций в сутки
- реже внутрь по 20 мг 3-4 раза в сутки

Н.Э.: такие же, как и при применении изопrenalина, но тахикардия и понижение АД – реже.

Ф.в.: аэрозольный ингалятор 400 доз (750 мкг/доза), табл. 0,01 и 0,02.

### **Эпинефрин (Epinephrine, син. Adrenalin)**

$\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$  адреномиметик.

Оказывает прямое стимулирующее влияние на все подтипы  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторов и воспроизводит тем самым все эффекты, характерные для симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В качестве бронхолитического средства используется в крайних случаях, при неэффективности других адреномиметиков, что имеет место при тяжелых приступах бронхиальной астмы, астматическом статусе, анафилактическом шоке, а также может быть использован для лечения бронхоспазма во время наркоза.

Назначают подкожно по 0,2-0,5 мг (0,2-0,5 мл 0,1% р-ра), при необходимости повторно каждые 20 минут (при анафилактическом шоке – каждые 15 минут) с увеличением разовой дозы до 1 мг.

Действие развивается в течение 5-15 минут и продолжается около 30-60 минут.

Н.Э.: гипертензия, аритмии, повышение потребности миокарда в кислороде, что при использовании в больших дозах и при повторных введениях может приводить к повреждению миокарда, паралитический илеус, острая задержка мочи, мышечный тремор, симптомы возбуждения ЦНС.

Опасно применений эпинефрина на фоне галотанового наркоза, а также при наличии нарушений функций сердца или гипертензии.

Ф.в.: 0,1% р-р в амп. по 1 мл и флак. по 10 мл, за рубежом выпускается также в аэрозольных ингаляторах и растворах для ингаляционного введения.

### **Эфедрина гидрохлорид (Ephedrine hydrochloride)**

Является непрямым симпатомиметиком.

Усиливает высвобождение норэпинефрина из нервных окончаний, что приводит к активации и  $\alpha$  и  $\beta$  адренорецепторов.

Активация  $\beta_2$  рецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов и их расширение.

Активация  $\alpha$  рецепторов приводит к сужению сосудов.

Сужение сосудов слизистых вызывает ослабление гиперемии и сопровождается уменьшением отека воспаленной ткани и развитием деконгестивного эффекта.

Используется для прекращения бронхоспазма, а также, в расчете на деконгестивные свойства, при простудных и аллергических заболеваниях, сопровождающихся кашлем, заложенностью носа, отеком дыхательных путей, самостоятельно и в виде комбинированных лекарственных средств.

Назначают:

- внутрь по 25-50 мг каждые 4 часа
- п/к, в/мыш. или в/в по 12,5-25 мг.

Макс. сут. доза 150 мг.

Начало действия при приеме внутрь – 15-60 минут, продолжительность – 3-5 часов, при внутримышечном или подкожном введении действие развивается в течение 10-20 минут и сохраняется около 0,5-1 часа.

При длительном применении или использовании в высоких дозах к эфедрину может развиваться толерантность (из-за истощения запасов норэпинефрина в нейронах). Прекращение приема на несколько дней обычно восстанавливает его эффективность.

Н.Э.: повышение АД, ускорение сердечного ритма, расслабление висцеральной мускулатуры, повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря, стимуляция ЦНС, мириаза, лекарственная зависимость.

Эфедрин следует с осторожностью назначать при закрытоугольной глаукоме и гиперплазии предстательной железы.

Для уменьшения вероятности бессонницы последнюю дозу эфедрина при приеме внутрь следует назначать за несколько часов до сна.

Ф.в.: порошок, табл. 0,002, 0,003, 0,01 и 0,025, 5% р-р для инъекций в амп. по 1 мл (50 мг в амп.), 2 и 3% р-ры во флак. по 10 мл для местного применения в ЛОР практике.

Эфедрин входит в состав комбинированных лекарственных средств, таких как теофедрин (табл.), эфатин, солутан, бронхолитин (аэрозоли).

#### Метилксантины

Блокируют фермент фосфодиэстеразу и увеличивают содержание цАМФ в клетках.

Повышение содержания цАМФ в гладкомышечных клетках вызывает понижение их тонуса и сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры.

Расслабление гладкой мускулатуры бронхов приводит к расширению просвета бронхов и улучшению бронхиальной проходимости.

В этом метилксантины демонстрируют определенное сходство с агонистами  $\beta_2$  адренорецепторов. Однако действие метилксантинов менее избирательное - повышение содержания цАМФ в кардиомиоцитах и нейронах ЦНС обуславливает появление нежелательных эффектов.

Считают также, что в развитии бронхолитического эффекта определенное значение может иметь способность метилксантинов ограничивать бронхосуживающее действие аденозина.

#### Теofilлин (Theophylline)

Бронхолитическое средство из группы метилксантинов.

Алкалоид, близкий по структуре и механизму действия к кофеину.

Блокирует аденозиновые рецепторы и таким образом ослабляет бронхосуживающее действие аденозина.

В больших концентрациях ингибирует фосфодиэстеразу и повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что вызывает инактивацию киназы легких цепей миозина и расслабление гладкой мускулатуры, в том числе бронхов.

Может ослаблять гиперреактивность дыхательных путей, вызываемую аллергенами, что некоторые связывают со способностью теofilлина (и других метилксантинов) подавлять дегрануляцию тучных клеток и снижением вследствие этого уровня медиаторов аллергии (серотонин, гистамин, лейкотриены и т.п.), обладающих спазмогенным действием в отношении гладкой мускулатуры бронхов.

Оказывает стимулирующее влияние на ЦНС, в том числе на ДЦ, повышая его чувствительность к стимулирующему действию  $CO_2$ , увеличивает частоту и силу сердечных сокращений и повышает потребность миокарда в кислороде, понижает системное и легочное сосудистое сопротивление току крови и увеличивает диурез, повышает сократимость поперечно-полосатой мускулатуры, в том числе диафрагмы и межреберных мышц, особенно на фоне их утомления.

Используется в качестве бронхолитического средства для профилактики и лечения бронхиальной астмы, лечения хронического бронхита и других бронхообструктивных заболеваний легких.

Назначают внутрь, внутривенно.

Теofilлин имеет узкую терапевтическую широту: бронхолитический эффект проявляется при его концентрации в крови около 10 мкг/мл, а уже при уровне теофиллина 20 мкг/мл имеет место развитие токсических эффектов.

Для создания и удержания концентрации теофиллина в крови в терапевтическом диапазоне его нагрузочная доза должна составлять 5 мг/кг, поддерживающая – 4 мг/кг каждые 6 часов для детей 1-9 лет, 3 мг/кг – у детей 9-16 лет и курильщиков-взрослых, 3 мг/кг каждые 8 часов – у взрослых некурящих и 2 мг/кг – у пожилых пациентов.

Теofilлин быстро и полностью всасывается из кишечника, распределяется по организму в основном в водном компартменте (объем распределения 0,45 л/кг).

Связывание с белками крови умеренное (40%), преимущественно с альбуминами.

Биотрансформация в печени. В небольшом количестве при этом образуется кофеин.

Элиминация теофиллина приближается к кинетике первого порядка. Однако, даже при применении в терапевтическом диапазоне доз, у больных может иметь место кинетика нулевого порядка, что вероятно обусловлено снижением активности ферментов печени, метаболизирующих теофиллин. При этом незначительные изменения дозы теофиллина могут привести к непропорциональному увеличению его уровня в плазме крови. Экскреция главным образом почками в основном в виде метаболитов и около 10% в неизменном состоянии.

Н.Э.: головная боль, учащенное мочеиспускание беспокойство, нарушение сна, тремор, при передозировке – тошнота, рвота, боли в животе, тахикардия, аритмия, гипотензия, возбуждение, судороги.

Ф.в.: порошок

#### **Теостат (Theostat)**

Пролонгированная форма теофиллина.

Таблетки, содержащие теофиллин в сочетании с полимерным носителем, обеспечивающим дозированное высвобождение теофиллина в ЖКТ.

После приема внутрь действие развивается постепенно, достигая максимума через 6-12 часов и сохраняется 12-24 часа.

Используется для профилактики бронхоспазма при бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких.

Назначают внутрь после еды в суточной дозе 10 мг/кг в 2 приема. Таблетки не следует разжевывать или растворять в воде.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,3.

#### **Теотард (Teotard)**

Пролонгированная форма теофиллина в капсулах по 0,2 и 0,35.

Используется по тем же показаниям, что и теостат.

Назначают внутрь после еды не разжевывая и не запивая водой, по 1 капсуле 1-2 раза в сутки.

#### **Теопек (Theoprecum)**

Сходен по фармакологическим свойствам с предыдущими теотардом и теостатом.

Относится к пролонгированным лекарственным формам теофиллина.

Таблетки, содержащие теофиллин в сочетании с полимерным носителем, обеспечивающим дозированное постепенное высвобождение теофиллина в ЖКТ.

Назначают внутрь по 300 мг 2 раза в день с интервалом между приемами не менее 12 часов. Таблетки не следует разжевывать или растворять в воде.

Ф.в.: табл. 0,1, 0,2 и 0,3.

#### **Аминофиллин (Aminophylline, син. Euphyllin)**

Хорошо растворимая в воде соль теофиллина и этилендиамина.

Содержит около 80% теофиллина.

По механизму действия и фармакологическим эффектам не отличается от теофиллина. Однако, вследствие лучшей растворимости в воде, может вводиться внутривенно, что делает его особенно полезным для лечения неотложных состояний.

Применяется в качестве бронхолитического средства при обструктивных заболеваниях легких:

- с профилактическими целями взрослым - внутрь по 16-25 мг/кг разделенных на 3-4 приема
- для купирования приступов бронхиальной астмы – вначале в/в медленно 250-400 мг (6 мг/кг), затем путем внутривенной инфузии со скоростью 0,25–0,5 мг/кг/час (0,45 мг/кг/час). Если непрерывная инфузия невозможна, аминофиллин вводят в/в медленно по 4-6 мг/кг каждые 6 часов.

Ф.в.: табл. 0,015, 0,1 и 0,2, 2,4% р-р для инъекций в амп. по 10 мл и 24% в амп. по 1 мл (240 мг в амп.).

#### М-холиноблокаторы

#### **Ипратропия бромид (Ipratropium bromide, син. Atrovent)**

Является синтетическим четвертичным производным атропина.

Блокирует периферические М-холинорецепторы и ослабляет бронхосуживающие влияния парасимпатической нервной системы. При ингаляционном введении влияние на М-х.р. иной локализации не оказывает.

Бронхолитический эффект развивается медленнее, чем таковой  $\beta_2$ -адреномиметиков, в связи с чем для купирования астматического статуса или бронхоспазма мало пригоден.

Используется в основном для предупреждения бронхоспазма у пациентов с бронхитом и другими хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Назначают по 20-40 мкг 3-4 ингаляции в день, при использовании небулайзера – по 0,1-0,5 мг 3-4 раза в сутки.

Действие развивается в течение 1 часа и сохраняется в течение 5-6 часов.

Н.Э.: сухость во рту, раздражение в ротовой полости и глотке, кашель, ощущение сердцебиения, головная боль, головокружение, другие реакции характерные для антихолинергических веществ, частота и выраженность которых, однако, меньше чем при использовании холинолитиков неизбирательного действия (атропин, платифиллин и т.п.).

С осторожностью следует использовать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы.

Ф.в.: дозированный аэрозольный ингалятор 300 доз (20 мкг/доза), 0, 025% р-р для ингаляции во флак. по 20 мл.

## **СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Традиционно кардиотонические средства разделяют на 2 группы:

- Сердечные гликозиды
- Кардиотонические средства негликозидной природы

#### Сердечные гликозиды

Это лекарственные средства растительного происхождения стероидной структуры, обладающие кардиотоническим действием, т.е. способностью усиливать, восстанавливать сниженную сократительную функцию сердца и ослаблять, уменьшать проявления сердечной недостаточности (недостаточности сердца как насоса).

Наиболее часто используемыми в медицинской практике сердечными гликозидами являются:

- Дигитоксин
- Дигоксин
- Строфантин (оубаин).

#### Механизм действия сердечных гликозидов

Кардиотоническое действие сердечных гликозидов связано с их непосредственным влиянием на функции сердца.

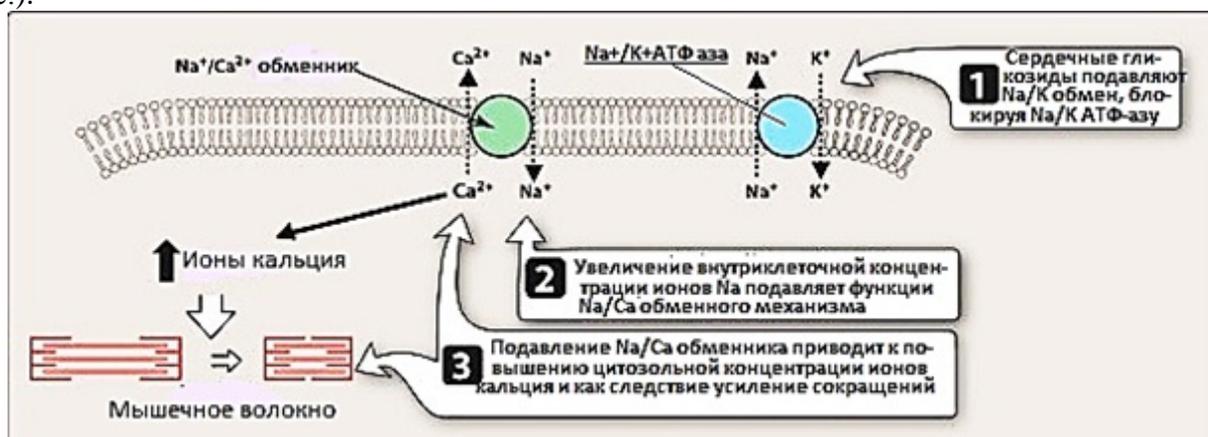
Из мест введения с током крови они проникают в сердце, где взаимодействуют с мембранным белком-ферментом, выполняющим транспортные функции,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазой и ингибируют его активность.

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФаза обеспечивает выведение из клеток ионов  $\text{Na}^+$  и возвращение в клетки  $\text{K}^+$ .

В результате угнетения активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы внутри кардиомиоцитов накапливаются ионы  $\text{Na}^+$ . Увеличение содержания внутриклеточного натрия блокирует работу  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменного механизма и кальций задерживается внутри кардиомиоцитов, накапливаясь в саркоплазматическом ретикулуме, что приводит к повышению его общего содержания в клетках. Как следствие, во время очередного возбуждения, в цитоплазму кардиомиоцитов высвобождается больше ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Ионы  $\text{Ca}^{++}$  связываются с кальцийсвязывающим белком тропонином, что вызывает, в свою очередь, конформационные изменения белка тропомиозина, регулирующего интенсивность взаимодействия сократительных белков: актина и миозина.

В результате скорость и сила сокращения одиночного мышечного волокна и миокарда в целом увеличиваются – развивается положительный инотропный эффект (Рис.):



Это систолическое действие сердечных гликозидов. Оно приводит к увеличению систолического выброса крови в аорту.

Повышение систолического выброса приводит к активации барорецепторов дуги аорты, синокаротидной зоны и рефлекторной активации центра блуждающего нерва (n. vagus), расположенного в продолговатом мозгу, что вызывает усиление парасимпатических влияний на периферию, в том числе к сердцу, а это сопровождается замедлением частоты сердечных сокращений – отрицательным хронотропным эффектом. Это диастолическое действие сердечных гликозидов.

В совокупности усиление силы сокращений сердца в сочетании с уменьшением их частоты создают более благоприятные условия для работы сердца, и проявления сердечной недостаточности ослабевают:

- Увеличивается сниженный при сердечной недостаточности систолический выброс и минутный объем крови
- Нормализуется повышенная частота сердечных сокращений
- Снижается повышенное венозное давление
- Ослабляется одышка (вследствие уменьшения венозного застоя в легких)
- Исчезают отеки (как результат ликвидации венозного застоя в большом круге кровообращения)
- Увеличивается диурез (из-за нормализации кровообращения в почках)
- Нормализуется кровообращение в других органах и улучшается их функция.

Применение сердечных гликозидов

- Лечение острой и хронической сердечной недостаточности при наличии симптомов декомпенсации (отеки, одышка, акроцианоз)
- Мерцание и трепетание предсердий (сердечные гликозиды замедляют проведение возбуждения по атрио-вентрикулярному соединению, что препятствует чрезмерному поступлению импульсов от предсердий к желудочкам и снижает частоту сокращений желудочков).

#### Нежелательные эффекты

- Со стороны сердца
  - Чрезмерная брадикардия, блокады внутрисердечной проводимости, атрио-вентрикулярная блокада
  - экстрасистолия
- Со стороны ЖКТ
  - Снижение аппетита, тошнота, рвота (вследствие прямого влияния на ЖКТ, а также активации триггерной зоны рвотного центра)
- Нарушение функции зрения
  - Нарушение цветоощущений, мутность зрения, фотофобия (в результате, как полагают, нарушений функций ЦНС).
- Другие нарушения
  - Гинекомастия

Сердечные гликозиды относятся к лекарственным средствам с узкой терапевтической широтой, т.е. нежелательные проявления их действия могут проявляться при незначительном превышении их терапевтических доз или даже в терапевтическом диапазоне концентраций, например, при нарушении электролитного баланса, особенно при гипокалиемии, гиперкальциемии или гипомагниемии.

Для снижения риска возникновения нежелательных проявлений действия сердечных гликозидов и интоксикации ими, разработаны общие правила дозирования сердечных гликозидов.

Лечение сердечными гликозидами рекомендуют начинать с так называемой, дигитализации (насыщения), т.е. создания в организме их терапевтической концентрации. При этом ориентируются на известную усредненную дозу насыщения (из справочной литературы), или же о ее достижении судят по появлению клинически значимых проявлений действия сердечных гликозидов.

Дигитализация может быть достигнута в течение суток (быстрая, или 24-часовая), 2-х суток (48-часовая, или умеренно быстрая), или на протяжении 1-2 недель (медленная дигитализация).

Наименее опасной является медленная дигитализация.

После достижения тем или иным способом насыщающей дозы, переходят на поддерживающее лечение, которое должно обеспечить поддержание достигнутой при дигитализации концентрации сердечного гликозида в крови. Это может быть обеспечено, если восполнять суточную потерю сердечного гликозида, т.е. поддерживающую дозу выбирают исходя прежде всего из коэффициента их элиминации.

#### Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

- повышенная чувствительность к действию сердечных гликозидов, приводившая в прошлом к тяжелой интоксикации ими
- неполная атрио-вентрикулярная блокада (из-за угрозы перехода в полную), особенно у лиц с приступами Морганьи-Адамса-Стокса (кратковременной остановки сердца, сопровождающейся коллапсом) в прошлом
- с осторожностью сердечные гликозиды следует использовать при гипокалиемии, гиперкальциемии, гипомагниемии, у больных инфарктом миокарда, желудочковых аритмиях, синдроме слабости синусового узла.

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей сердечных гликозидов

### **Дигитоксин (Digitoxin, син. Carditoxin)**

Сердечный гликозид наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*), хотя содержится и в других видах этого растения.

Ингибирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазу и увеличивает внутриклеточное содержание ионов натрия, что блокирует выведение из клеток ионов кальция.

Повышение содержания ионизированного кальция в кардиомиоцитах стимулирует взаимодействие актина и миозина и ведет к увеличению силы сердечных сокращений. Частота сокращений сердца при этом снижается, главным образом, из-за активации барорецепторов и рефлекторного усиления вагусных влияний.

Является неполярным сердечным гликозидом и хорошо всасывается при приеме внутрь (биодоступность 100%). В крови на 90% находится в связанном с белками плазмы виде, в связи с чем действие развивается медленно (в течение 1-4 часов).

Метаболизируется в печени. Образующиеся глюкуроны, при попадании в кишечник, гидролизуются и дигитоксин может вновь всасываться в кровь, обуславливая многократную энтеро-гепатическую циркуляцию гликозида.

Медленно выводится из организма (14% в сутки) и действует длительно (до 14 дней).

Может кумулировать.

Применяют при хронической сердечной недостаточности, мерцании и трепетании предсердий.

Назначают внутрь:

- медленная дигитализация – 0,1 мг в сутки (насыщение через 10-14 дней)
- быстрая (24 часа) – на первый прием – 0,6 мг, затем через каждые 8 часов 0,3, 0,2 и 0,1 мг соответственно
- умеренно быстрая (48 часов) – 0,2 мг каждые 8 часов 6 раз

В последующем – поддерживающие дозы ежедневно (приблизительно 0,1 мг).

Н.Э.: анорексия, тошнота, рвота, нарушение зрения, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, экстрасистолия, фибрилляция желудочков.

Ф.в.: табл. 0,0001, супп. 0,00015.

### **Дигоксин (Digoxin, син. Lanicor, Lanoxin)**

Гликозид наперстянки шерстистой.

Подобно дигитоксину, ингибирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазу и оказывает на организм действие, сходное с ним.

Является более полярным гликозидом по сравнению с дигитоксином, в связи с чем хуже всасывается из ЖКТ (биодоступность 85%) и меньше связывается с белками плазмы. Действует быстрее, но менее продолжительно. За сутки выводится около 30-40% и может кумулировать.

Применяют при сердечной недостаточности, мерцании и трепетании предсердий.

Назначают внутрь:

- медленная дигитализация – по 0,25 мг в сутки (насыщение достигается через 5-7 дней)
- быстрая (24 часа) – на первый прием 0,5 мг, затем трижды каждые 8 часов по 0,25,
- умеренно быстрая (48 часов – по 0,25 мг каждые 8 часов 6 раз)

В последующем – поддерживающее лечение (0,25-0,375 мг в сутки).

Внутривенное введение (24 часа): первая доза 0,5 мг, через 6 часов – 0,25 и через 12 и 24 часа – по 0,125 мг. В последующем – поддерживающие дозы.

Н.Э.: такие же как и при применении других сердечных гликозидов.

Ф.в.: табл. 0,00025, амп. 0,025% р-р – 1 мл (0,25 мг в амп.).

### **Строфантин К (Strophanthin K, син. Ouabain)**

Смесь сердечных гликозидов, выделенных из семян строфанта Комбе, в основном К-строфантин-β и К-строфантозид.

Относится к лекарственным средствам полярных сердечных гликозидов.

Неэффективен при приеме внутрь. Вводится только внутривенно. Действие развивается быстро (в течение 5-10 мин), достигая максимума через S-2 часа и продолжается в течение суток, так как гликозиды строфантина полностью выводятся за это время. Не кумулирует.

Применяют при острой сердечной недостаточности, в том числе при инфаркте миокарда, а также при усугублении проявлений недостаточности кровообращения (декомпенсации) при хронической сердечной недостаточности.

Назначают внутривенно. Быстрая дигитализация может быть достигнута следующим путем : первая доза 0,3 мг, через 4 часа – 0,2 мг, через 8 и 12 часов – по 0,1 мг. Поддерживающая доза – 0,25 мг/сутки.

Ф.в.: 0,05% р-р в амп. по 1 мл (0,5 мг в амп.) и 0,025% р-р 1 мл (0,25 мг в амп.).

Интоксикация сердечными гликозидами и меры помощи при отравлении ими

Общими проявлениями дигиталисной интоксикации могут быть тошнота, рвота, потеря аппетита, понос, помрачение сознания, ослабление зрения.

Наиболее опасный токсический эффект – угрожающие жизни нарушения сердечного ритма. Сердечные гликозиды увеличивают автоматизм волокон Пуркинье и могут активировать механизм повторного входа возбуждения (возвратное возбуждение, re-entry), вызывая появление групповых экстрасистол, желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Их прямое влияние на атриовентрикулярный узел может приводить к удлинению интервала PQ ЭКГ, развитию неполной и часто полной сердечной блокаде (ЧСС не превышает 40 ударов в минуту).

Патогномичным признаком дигиталисной интоксикации является двунаправленная желудочковая тахикардия.

Возможные меры помощи при интоксикации сердечными гликозидами следующие.

1. Отмена сердечных гликозидов.

2. Назначение лекарственного средства фрагментов иммунных антител, связывающих дигоксин (**Digoxin immune Fab**, син. **Digitalis-antidote BM, Digibind**)

Получают при иммунизации овец дигоксином, присоединенным в качестве гаптена к белку сыворотки крови человека, для стимуляции продукции антител, специфичных к дигоксину. После их специальной обработки (папаином), специфичные к дигоксину фрагменты антител, связывающие антиген (Fab), изолируют и очищают.

Fab фрагменты связывают молекулы дигоксина, дигитоксина (и других близких по структуре сердечных гликозидов) после чего образующийся комплекс выводится почками.

Дигоксин специфические Fab, по сравнению с нативными иммуноглобулинами,, обеспечивают более быстрое начало действия и более быстрое удаление образующихся комплексов с гликозидами, при меньшей иммуногенности

Применяют при потенциально угрожающих жизни передозировках дигоксином или дигитоксином (т.е., при наличии тяжелых нарушений сердечного ритма).

Лекарственное средство выпускается в виде лиофилизированного порошка во флаконах, содержащих 1 дозу (38 мг) Fab.

Вводится внутривенно. Предварительно содержимое флакона растворяют в 4 мл стерильной воды для инъекций.

Дозируют исходя из количества сердечного гликозида, введенного в организм. 1 доза Fab (38 мг) связывает 0,5 мг дигоксина или дигитоксина.

Если количество принятого гликозида не известно, можно назначить 750 мг Fab, что будет адекватно для лечения большинства случаев, опасных для жизни отравлений.

3. При снижении содержания  $K^+$  в сыворотке – введение лекарственных средств калия (**Калия хлорид /Potassium chloride**, син. **Kalii chloride**) внутривенно капельно до 2,5 грамм в разведении в 500-1000 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида.

Повышение концентрации экстрацеллюлярного  $K^+$  затрудняет связывание сердечных гликозидов с  $Na^+/K^+$  АТФазой, что способствует прекращению их действия и ослаблению проявлений гликозидной интоксикации.

4. Желудочковую тахикардию купируют путем внутривенных инъекций лидокаина (**Lidocaine**, син. **Xycaine**) 50-100 мг, повторяемых до тех пор, пока не будет получен лечебный эффект, или до суммарной дозы 300 мг, или не появятся симптомы интоксикации лидокаином со стороны ЦНС.

Лидокаин выпускается в амп. по 10 мл 2% р-ра.

5. Применение донаторов сульфгидрильных (SH) групп

**Унитиол (Unithiol, син. Dimoval)**

Содержит в структуре молекулы сульфгидрильные группы, благодаря которым способен вступать в реакции с тиоловыми ядами (соединения мышьяка, ртути и некоторые другие, в т.ч., по-видимому, и сердечные гликозиды), освобождая тем самым сульфгидрильные группы ферментов, что приводит к реактивации ферментов.

Назначают внутримышечно или подкожно по 5-10 мл 5% р-ра, в первые 2 дня 3-4 раза в день, в последующем – 1-2 раза в сутки до купирования симптомов передозировки.

Ф.в.: 5% р-р в амп по 5 мл.

6. Понижение содержания ионов кальция в плазме.

С этой целью используют динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты – Трилон В (**Dinatrii edetate**, син. **Sodium Edetate, Trilon B**).

Относится к группе комплексонов. Образует комплексные соединения с различными катионами, в том числе, с ионами кальция. Это ведет к понижению их концентрации в плазме крови, что стимулирует выход кальция из клеток, в том числе кардиомиоцитов. Понижение внутриклеточного содержания кальция ослабляет токсическое действие сердечных гликозидов.

Назначают путем внутривенной инфузии. С этой целью 5-10 мл 5% р-ра разводят в 200 мл дистиллированной воды и вводят со скоростью 8-12 капель в минуту. Превышение рекомендуемой скорости внутривенного введения может вызвать чрезмерное снижение уровня кальция в сыворотке и спровоцировать развитие судорог (острую тетанию).

Ф.в.: 5% р-р в амп. по 5 и 10 мл.

Кардиотонические средства негликозидной природы

**Допамин (Dopamine, син. Dopmin)**

Эндогенный катехоламин.

Выполняет функции нейромедиатора в некоторых постганглионарных нейронах на периферии и в ЦНС.

При применении в качестве лекарственного средства действует только на периферии, так как, будучи нейромедиатором, не проникает через ГЭБ.

Стимулирует дофаминовые рецепторы. Их стимуляция вызывает расширение сосудов почек.

В больших дозах оказывает возбуждающее действие на  $\beta_1$  адренорецепторы. Возбуждение  $\beta_1$  адренорецепторов вызывает повышение силы сердечных сокращений. Увеличение силы сокращений сердца сопровождается, однако, в отличие от действия сердечных гликозидов, повышением частоты сердечных сокращений, и значительным ростом потребности миокарда в кислороде.

Дальнейшее повышение дозы приводит к возбуждению  $\alpha$ -адренорецепторов, что сопровождается сужением сосудов и увеличением общего периферического сопротивления и повышением АД.

Действует непродолжительно. При приеме внутрь не эффективен.

Применение:

- шок - в/в со скоростью 2-20 (до 50) мкг/кг/мин

- неотложная терапия декомпенсированной сердечной недостаточности – в/в со скоростью 5-15 (2-20) мкг/кг/мин
  - олигурия вследствие снижения почечного кровотока – в/в 2-5 (0,5-3) мкг/кг/мин
- Для приготовления раствора для внутривенной инфузии необходимо 400 мг допамина развести в 500 мл 5% глюкозы.

Н.Э.: аритмии, повышение риска внезапной коронарной смерти.

Ф.в.: 0,5% и 1% р-ры в амп. по 2 мл (10 и 20 мг в амп. соответственно), 2% - 10 мл (200 мг в амп.) и 4% р-р в амп. по 5 мл (200 мг).

### Добутамин (Dobutamine, син. Dobutrex, Inotrex)

Производное  $\beta_1\beta_2$  адреномиметика изопротеренола. В отличие от него активирует преимущественно  $\beta_1$  адренорецепторы.

Повышает сократительную функцию сердца и увеличивает сердечный выброс.

В отличие от допамина не вызывает повышения периферического сопротивления току крови, что обеспечивает ему определенные преимущества при лечении острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

Применение:

- рефрактерная сердечная недостаточность
- кардиогенный шок

Назначают путем внутривенной инфузии со скоростью 2,5-25 мкг/кг/мин в виде 0,1% р-ра в 5% глюкозе.

Н.Э.: аритмии, повышение риска внезапной коронарной смерти.

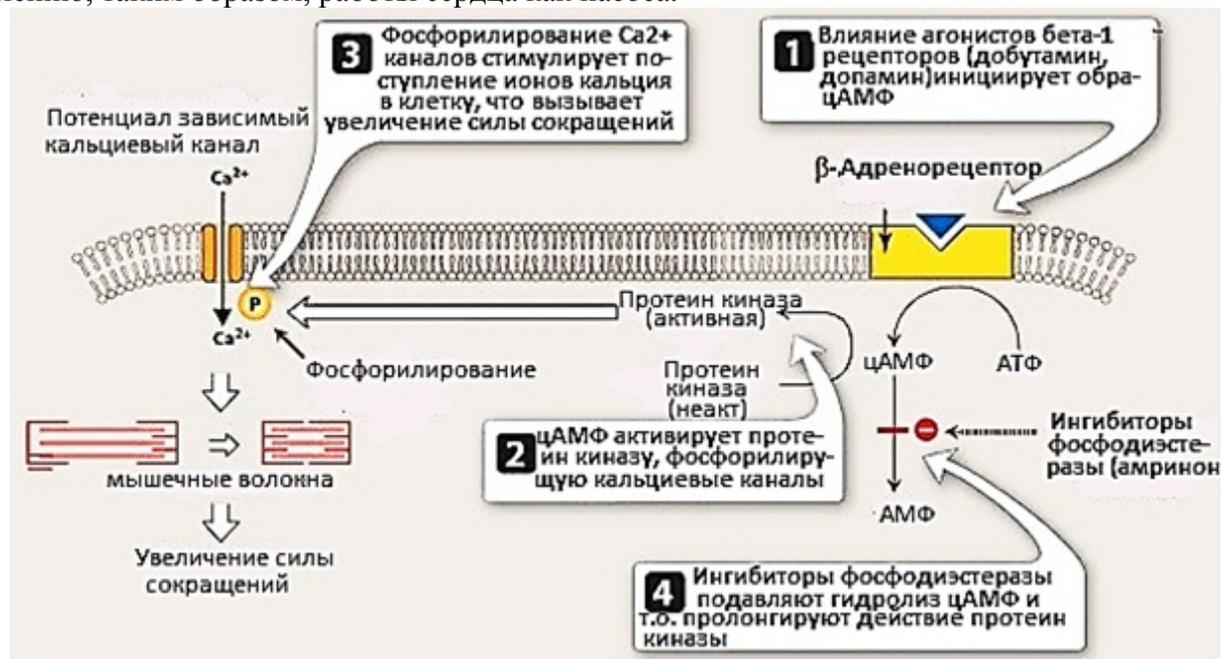
Ф.в.: 0,5% р-р в амп. по 50 мл (250 мг в амп.), 1,25% р-р в амп. по 20 мл (250 мг) и порошок для инъекций во флак по 0,25.

### Амрилон (Amrinone, син. Inocor)

Производное бипиридина.

Ингибирует фосфодиэстеразу III типа – фермент, ответственный за инактивацию цАМФ в мышце сердца и гладкой мускулатуре сосудов.

Накопление цАМФ в миокарде вызывает увеличение поступления ионов  $Ca^{2+}$  внутрь кардиомиоцитов, что приводит к увеличению силы и скорости сердечных сокращений и усилению, таким образом, работы сердца как насоса.



Повышение содержания цАМФ в гладкомышечных клетках сосудистой стенки вызывает инактивацию киназы легких цепей миозина (миозинкиназы), что сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры, расширением сосудов и снижением общего периферического сопротивления току крови.

Способность амринона усиливать сердечные сокращения в сочетании с вазодилатацией позволяет использовать его для лечения сердечной недостаточности.

Используется при неэффективности или непереносимости других кардиотонических средств.

Назначают внутривенно, вначале (в течение 3 минут) вводят 0,75 мг/кг, затем продолжают инфузию со скоростью 5-10 мкг/кг/мин.

Для длительной терапии мало пригоден из-за вызываемых им побочных эффектов.

Н.Э.: тромбоцитопения, сердечные аритмии, гипотония, нарушения функции печени, тошнота, рвота.

Ф.в.: 0,5% р-р для инъекций в амп. по 20 мл.

**Милринон (Milrinon, син. Primacor)**

Оказывает сходное, но более сильное действие по сравнению с милриноном.

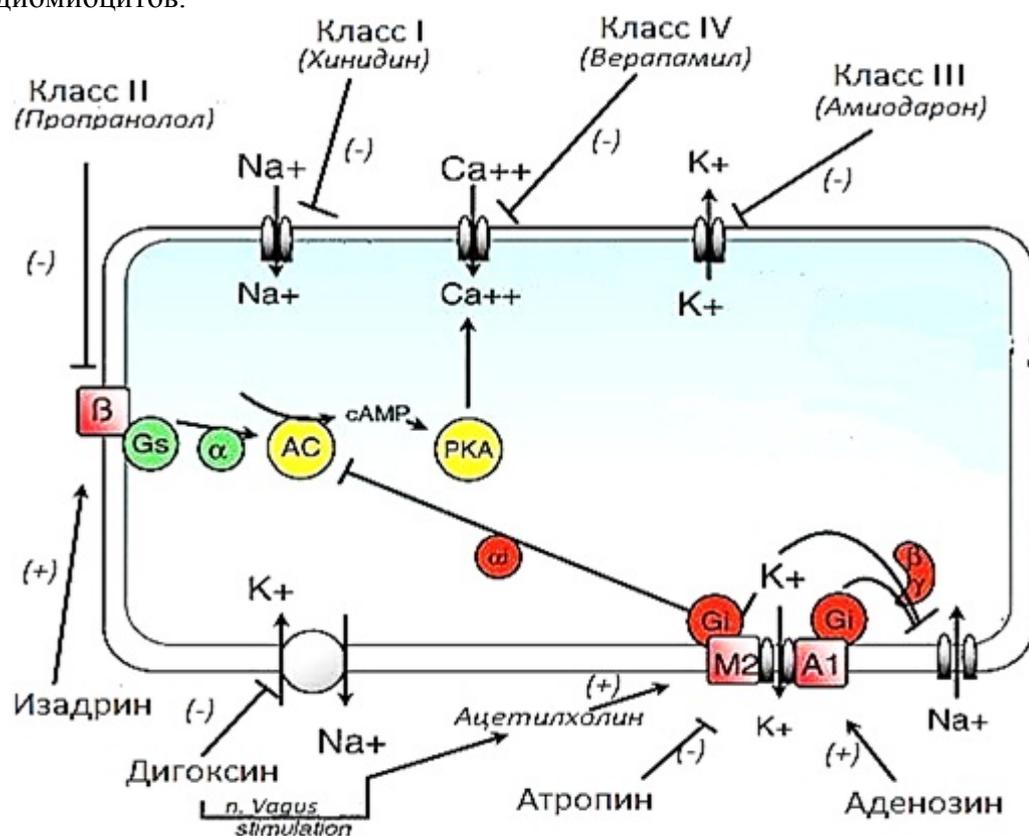
Ф.в.: 0,1% р-р в амп. по 10 мл.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Лекарственные средства, которые используются для нормализации ритма сердечных сокращений.

Фармакотерапевтический эффект противоаритмических средств основан на их способности подавлять автоматизм, влиять на проводимость и возбудимость и увеличивать эффективный рефрактерный период преимущественно в патологически измененном миокарде.

Изменение указанных электрофизиологических параметров связано с влиянием противоаритмических веществ на функции ионных каналов в мембранах кардиомиоцитов.



### Классификация противоаритмических средств (ПАС)

1. Средства, блокирующие натриевые каналы (класс I)

1а - хинидин, прокаинамид, дизопирамид

1в - лидокаин, мексилетин, фенитоин

1с - флекаинид, пропafenон, этаcизин

2. Средства, блокирующие в-адренорецепторы сердца (класс II) - пропранолол, эсмолол

3. Средства, удлиняющие потенциал действия кардиомиоцитов (класс III) - амиодарон, соталол

4. Средства, блокирующие кальциевые каналы (класс IV) - верапамил, дилтиазем

В качестве противоаритмических средств используются и другие лекарственные средства, в частности аденозин.

При блокадах проведения возбуждения по проводящей системе сердца, как например атриовентрикулярной (предсердно-желудочковой) блокаде применяют М-холиноблокаторы (атропина сульфат) и адреномиметики (изопреналин или орципреналин).

#### Особенности фармакологических свойств основных представителей

#### Хинидина сульфат (Chinidini sulfas, син. Quinidine sulfate)

Правовращающий изомер хинина - алкалоида коры хинного дерева.

Типичный представитель подкласса Ia противоаритмических средств.

Нарушает функции натриевых каналов, которые находятся в состоянии активации, что приводит к замедлению медленной (фаза 4 ПД) и быстрой (фаза 0 ПД) деполяризации мембран кардиомиоцитов и угнетению автоматизма и проводимости преимущественно патологически измененной ткани миокарда.

Блокирует выходящий калиевый ток в фазу 3 ПД и удлиняет эффективный рефрактерный период (ЭРП).

Нарушает вход ионов  $Ca^{2+}$  в клетки во время фазы 2 ПД и угнетает сократимость сердца.

Обладает М-холиноблокирующим и б-блокирующим действием.

Используется для восстановления ритма при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), а также для профилактики рецидива желудочковой тахикардии.

Назначают внутрь по 200-400 мг 3-4 раза в день.

Н.Э.: цинхонизм (звон в ушах, головная боль, нарушение зрения), реакции гиперчувствительности, в том числе тромбоцитопеническая пурпура, атропиноподобные эффекты, гипотензия, асистолия.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,2.

#### Прокаинамид (Procainamide, син. Novocainamide)

Противоаритмическое средство Ia подкласса.

По механизму действия и влиянию на электрофизиологические параметры сердечной деятельности сходен с хинидином.

В отличие от хинидина в меньшей степени подавляет сократимость, но обладает кроме б-адренолитического действия еще и ганглиоблокирующим, в связи с чем может вызывать гипотензию, особенно при внутривенном введении. М-холиноблокирующие свойства выражены слабее, поэтому прямое угнетающее влияние на автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость у прокаинамида проявляется сильнее.

Используется для купирования пароксизмов суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, а также фибрилляции предсердий.

Назначают внутривенно 100 мг (в течение 2 минут), при необходимости повторно каждые 5 минут до купирования пароксизма или до суммарной дозы 1000 мг (10 мл 10% раствора).

Н.Э.: гипотензия, тошнота, рвота, волчаночно-подобный синдром (появление антинуклеарных антител, артралгии, кожные язвы, плевриты, перикардиты, но при отсутствии, в отличие от системной красной волчанки, поражений почек), агранулоцитоз, гепатит, остановка сердца при быстром внутривенном введении.

Ф.в.: 10% р-р в амп. по 5 и 10 мл.

### **Дизопирамид (Disopyramide, син. Ritmodan)**

Противоаритмическое средство из группы Ia ПАС.

По механизму противоаритмического действия сходен с хинидином.

Отличается от хинидина более выраженными М-холиноблокирующими свойствами и более выраженным отрицательным инотропным действием.

Используется при непереносимости хинидина или прокаинамида при суправентрикулярной и реже желудочковой тахикардии.

Назначают внутрь по 100-150 мг/кг каждые 6 часов.

Н.Э.: атропиноподобные эффекты (сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочи, обострение глаукомы), сердечная недостаточность.

Ф.в.: капс.0,1

### **Лидокаин (Lidocaine, син. Xycaine)**

Противоаритмическое средство Ib подкласса

Угнетает функции натриевых каналов мембран кардиомиоцитов. Замедляет медленную диастолическую деполяризацию (фаза 4 ПД) и подавляет автоматизм преимущественно в волокнах Пуркинье и миокарде желудочков.

На функции  $Ca^{2+}$  каналов влияния не оказывает. Может несколько усиливать выход ионов  $K^+$  из клеток и таким образом ускорять реполяризацию (фаза 3 ПД).

В отличие от ПАС Ia подкласса не нарушает атриовентрикулярной (А-В) проводимости, не угнетает синусовый узел и не оказывает отрицательного инотропного действия.

Используется для купирования и предупреждения угрожающих жизни желудочковых нарушений ритма, в том числе при инфаркте миокарда.

Назначают внутривенно: вначале болюсом 1 мг/кг, далее капельно со скоростью 20-60 мкг/кг в минуту или по 0,5 мг/кг болюсом каждые 5-10 мин. Повторно до общей дозы 3 мг/кг.

Н.Э.: неврологические нарушения (парестезии, тремор, тошнота, дизартрия, беспокойство, дисфория или эйфория, нистагм, судороги), гипотензия.

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 5 и 10 мл, 2% - 2, 5 и 10 мл и 10% - 2 мл.

### **Мексилетин (Mexiletin, син. Ritalmex)**

Противоаритмическое средство Ib подкласса ПАС.

Уступает по активности лидокаину, но в отличие от него эффективен при приеме внутрь.

Используется в основном при желудочковых аритмиях, в том числе в постинфарктном периоде, как альтернатива лидокаину.

Назначают внутрь по 400 мг на первый прием, в последующем по 200-250 мг каждые 8 часов, внутривенно: вначале медленно 100-250 мг, затем 250 мг капельно со скоростью 4 мг в минуту

Ф.в.: капс. 0,05 и 0,2, 2,5% р-р в амп. по 10 мл.

### **Фенитоин (Phenytoin, син. Diphenin)**

Является противосудорожным средством.

Проявляет действие сходное с таковым лидокаина.

Подавляет эктопическую пейсмекерную активность, блокируя натриевые каналы.

Практически не влияет на проводимость и сократительную функцию сердца.

Показан при тахикардии, вызванных передозировкой сердечными гликозидами.

Однако используется по таким показаниям редко, в связи с плохой растворимостью в воде. При приеме же внутрь, эффект не постоянный.

Ф.в.: табл.0,117

### **Флекаинид (Flecainid, син. Tambacor)**

Противоаритмическое средство подкласса Ic.

Основной механизм действия, как и у других представителей I класса - блокада натриевых каналов мембран кардиомиоцитов.

В отличие от предыдущих ПАС оказывает более выраженное влияние на проводимость, пролонгирует продолжительность электрической систолы сердца и имеет в связи с этим более высокий проаритмогенный потенциал по сравнению с представителями Ia и Ib ПАС.

Используется при наджелудочковых и желудочковых (у лиц без органических изменений в сердце) тахиаритмиях.

Назначают внутрь, начиная с дозы 100 мг 2 раза в день при желудочковой аритмии и 50 мг 2 раза в день при наджелудочковой. При необходимости суточная доза может быть повышена до 300-400 мг.

Н.Э.: возникновение или усиление аритмии, гипотензия, нарушение проводимости, сердечная недостаточность, асистолия, диспептические расстройства, проявления нейротоксичности, угнетение кроветворения, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,1

#### **Пропафенон (Propafenon, син. Ritmonorm)**

По действию сходен с флекаинидом: блокирует натриевые каналы и вызывает мембраностабилизирующий эффект.

Обладает слабой в-блокирующей активностью и ваголитическим действием.

Используется при желудочковой, а также суправентрикулярной тахиаритмии, когда другая терапия не эффективна или противопоказана.

Назначают внутрь, начиная с дозы 150 мг 3 раза в день, при необходимости и переносимости повышая дозу до максимальной суточной 900 мг, назначаемой в 3 приема.

Н.Э.: сходные с таковыми флекаинида, а также бронхоспастические реакции.

Ф.в.: табл. 0,15 и 0,3.

#### **Пропранолол (Propranolol, син. Anaprilin)**

Оказывает противоритмическое действие за счет блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов сердца.

Блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, пропранолол (и другие в-адреноблокаторы):

- Подавляет автоматизм синусового узла и эктопических очагов, локализованных главным образом суправентрикулярно
- Замедляет проводимость
- Угнетает сократимость
- Понижает потребность миокарда в кислороде

Используется для подавления синусовой тахикардии, суправентрикулярной экстрасистолии, понижения частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий.

Назначают внутрь по 20-80 мг, в/в 0,1 мг/кг.

Н.Э.: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, усиление или появление сердечной недостаточности, бронхоспастические реакции.

Ф.в.: табл. 0,01 и 0,04, 0,1% р-р в амп по 5 мл.

#### **Эсмолол (Esmolol, син. Brevibloc)**

Отличается от пропранолола кратковременностью своего действия, так как разрушается в крови эстеразами и используется для купирования, возникших во время наркоза, оперативных вмешательств, суправентрикулярной тахиаритмии или желудочковой экстрасистолии, рефрактерных к лидокаину.

Вводится внутривенно: в течение первой минуты 0,5 мг/кг/мин и в последующие 4 минуты еще 0,05 мг/кг/мин. При отсутствии эффекта введение повторяют.

Н.Э.: брадикардия, усиление атриовентрикулярной блокады, появление или декомпенсация сердечной недостаточности, гипотензия, флебит.

Ф.в.: 1%, 2,5% р-р в амп. по 10 мл.

#### **Амиодарон (Amiodarone, син. Cordarone)**

Противоритмическое средство III класса ПАС.

Блокирует калиевые каналы в мембранах кардиомиоцитов и замедляет выход ионов  $K^+$  из клеток, что сопровождается увеличением продолжительности реполяризации (фаза 3 ПД) и удлинением эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков.

Угнетает функции медленных натриевых каналов, замедляет медленную диастолическую деполяризацию (фаза 4 ПД) и подавляет автоматизм.

Обладает антиадренергическими свойствами не связанными с блокадой адренорецепторов. Подавляет силу и частоту сердечных сокращений, уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет сосуды и уменьшает постнагрузку, что обуславливает его антиангинальные свойства.

Имеет длительный период полувыведения (около 50 дней).

Используется для купирования и предупреждения пароксизмов суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмий, фибрилляции предсердий и желудочков.

Назначают внутрь по 400-600 мг 2 раза в день и внутривенно 5 мг/кг.

Н.Э.: может вызвать легочный фиброз, полиневриты, нарушение зрения из-за отложения в роговице глаза, нарушения функций щитовидной железы (поскольку содержит йод и сходен по структуре с тиреоидными гормонами).

Ф.в.табл.0,2, 3% р-р в амп. по 5 мл.

#### **Соталол (Sotalol, син. Sotalex)**

Сочетает в себе свойства ПАС III класса и неселективного в-адреноблокатора.

Подобно амиодарону блокирует выход ионов  $K^+$  из кардиомиоцитов, увеличивает продолжительность потенциала действия и абсолютный рефрактерный период а также, как и другие в-блокаторы, уменьшает частоту и силу сердечных сокращений, замедляет атриовентрикулярную проводимость.

Используется для профилактики и лечения желудочковых и суправентрикулярных тахиаритмий.

Назначают внутрь по 40 мг 2-3 раза в день или, при необходимости внутривенно медленно по 20-120 мг.

Н.Э.: как и у других неизбирательно действующих в-адреноблокаторов (см. пропранолол).

Ф.в.: табл. 0,08 и 0,16, 1% р-р в амп. по 4 мл.

#### **Верапамил (Verapamil, син. Isoptin)**

Блокатор медленных потенциалзависимых кальциевых каналов.

Подавляет автоматизм синусового узла, замедляет проводимость по атриовентрикулярному соединению.

Используется при суправентрикулярных тахиаритмиях.

Назначают внутривенно медленно по 5-10 мг для купирования пароксизмов и внутрь по 40-120 мг с профилактическими целями.

Н.Э.: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, гипотензия, нарушения зрения, аллергические реакции, гингивит, диспепсические расстройства, нарушения сна.

Ф.в.: табл. 0,04 и 0,08, 0,25% р-р в амп. по 2 мл.

#### **Дилтиазем (Diltiazem, син. Kardil)**

Также как и верапамил является антагонистом кальциевых каналов и относится к IV классу ПАС, но уступает ему по активности.

Используется при суправентрикулярных тахиаритмиях как альтернатива верапамилу.

Назначают внутрь по 30 мг 3-4 раза в день.

Н.Э.: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, головные боли, гиперемия лица, периферические отеки, диспепсические расстройства, депрессия.

Ф.в.: табл. 0,03, 0,06 и 0,09.

### Аденозин (Adenosin, син. Adenocard)

Активирует ацетилхолин чувствительные калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию мембран, что сопровождается понижением автоматизма синусового узла, замедлением проводимости по атриовентрикулярному соединению и снижением возбудимости миокарда предсердий.

Используется для купирования пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

Вводится внутривенно болюсом по 6-12 мг под контролем ЭКГ.

Имеет очень короткий период полувыведения (около 10 сек) из-за захвата эритроцитами и эндотелиальными клетками, где превращается в аденозинмонофосфат и инозин.

Н.Э.: диспноэ, падение АД, гиперемия кожи, асистолия.

Ф.в.: 0,3% р-р в амп. по 2 и 10 мл.

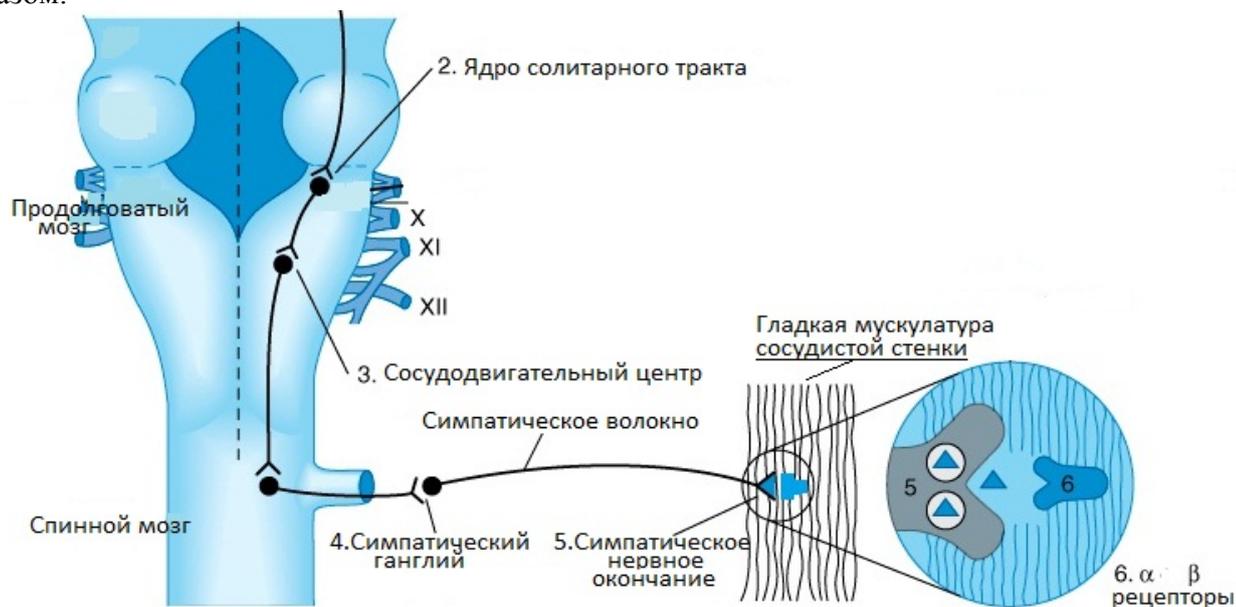
## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСУДИСТЫЙ ТОНУС

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЙРОГЕННЫЙ КОМПОНЕНТ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Общим для всех лекарственных веществ, относящихся к этой группе вазоактивных средств, является то, что они изменяют поток нервных импульсов, поступающих к гладкой мускулатуре сосудистой стенки.

В соответствии с существующими представлениями основная роль в поддержании нейрогенного сосудистого тонуса принадлежит симпатической нервной системе.

Организация такого контроля в виде схемы может быть представлена следующим образом:



Активация сосудодвигательного центра (СДЦ, вазомоторного центра) вызывает усиление потока эфферентной импульсации, которая, по симпатическим нервным проводникам, поступает к сосудам.

Это вызывает высвобождение медиатора норэпинефрина (НЭ), который взаимодействует с  $\alpha_1$  адренорецепторами ( $\alpha_1$  а.р.) и вызывает их возбуждение.

Активация  $\alpha_1$  а.р. приводит к повышению содержания ионов  $Ca^{++}$  в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и вызывает их сокращение и повышение сосудистого тонуса.

Нарушение формирования и прохождения нервных импульсов вызывает соответствующие изменения тонуса сосудов.

Классифицируют лекарственные средства, влияющие на нейрогенный компонент сосудистого тонуса в соответствии с локализацией их действия.

### **1. Средства, влияющие на центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса:**

- $\alpha_2$ -адреномиметики (клонидин, метилдофа)
- агонисты имидазолиновых  $I_1$  рецепторов (моксонидин, рилменидин)

Механизм действия этих веществ связан с их влиянием на функции ЦНС. Они понижают активность СДЦ, что ведет к ослаблению потока сосудосуживающих импульсов и вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки и расширение сосудов.

#### **Клонидин (Clonidine, син. Clophelinum)**

Производное имидазолина.

Возбуждает пресинаптические  $\alpha_2$  а.р. в ЦНС и уменьшает высвобождение из нейронов норэпинефрина (и других нейромедиаторов), что приводит к понижению тонуса центральных звеньев симпатического отдела нервной системы и ослаблению потока симпатических импульсов, идущих на периферию, в том числе, к сосудам - сосуды расширяются.

Ослабление симпатической стимуляции сердца и клеток ЮГА почек вызывает урежение частоты сердечных сокращений и снижение продукции ренина.

В совокупности это обеспечивает понижение АД. Снижается как систолическое, так и диастолическое давление.

Применение

#### **В качестве антигипертензивного средства**

- **Для лечения артериальной гипертензии**

- внутрь, начиная с 50-100 мкг 2-4 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают на 100-200 мкг каждые 2-4 дня до оптимальной. Поддерживающая доза 200-600 мкг

Начало действия при приеме внутрь через 30-60 мин., максимум – спустя 2-4 часа, длительность действия после однократного приема – 8-12 часов.

- наружно, при наличии трансдермальных терапевтических систем (TTS): на интактную кожу 1 TTS 1 раз в неделю, вначале, обеспечивающую высвобождение 100 мкг в сутки, затем, при необходимости переходят на системы с большим содержанием.

При применении TTS действие развивается в течение 2-3 дней, продолжается около 7 дней и прекращается в течение 8 часов после удаления системы.

- **Купирование гипертензивных кризов**

- В/в 50-150 мкг в разведении в 10-20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида
- В/мыш., п/к 50-150 мкг
- Сублингвально 150 мкг, при необходимости повторно по 75 мкг каждый час, под контролем АД или не будет достигнута общая доза 800 мкг.

**Как средство профилактики головной боли сосудистого генеза** (профилактика мигрени, климактерические вазомоторные приливы) – внутрь по 25-50 (50-100) мкг 2 раза в день.

Макс. сут. доза для взрослых – до 2,4 мг в сутки (согласно USP).

Клонидин хорошо всасывается при приеме внутрь и с поверхности кожи. В крови на 20-40% находится в связанном состоянии. Метаболизируется в печени. Метаболиты и оставшееся неизменным (около 50%) вещество выводятся в основном почками, частично с желчью.

Нежелательные эффекты

- Угнетающее влияние на ЦНС как результат активации  $\alpha_2$  а.р. ствола мозга и торможения центров, отвечающих за бодрствование, что может приводить к

седативному эффекту, сонливости, депрессии, а при превышении терапевтических доз – к коме.

- Сухость во рту как результат подавления слюноотделения, вследствие угнетения центров, контролирующих саливацию
- Ортостатическая гипотония (возможен «феномен первой дозы» - неожиданно чрезмерное понижение АД в вертикальном положении ) вследствие нарушения активации центральных звеньев рефлекторной дуги барорефлекса
- Брадикардия
- Тошнота, запор, анорексия
- Импотенция
- При внутривенном введении может наблюдаться повышение АД, из-за возбуждения  $\alpha_1$  а.р. сосудов
- При резкой отмене развитие синдрома отмены, который сопровождается подъемом АД, тахикардией, возбуждением

Ф.в.: табл 0,000075, 0,00015 и 0,0003, 0,01% р-р для инъекций в амп по 1 мл (100 мкг в амп.), трансдермальные терапевтические системы (Catapres-tts), высвобождающие 100 мкг в сутки и с более высоким высвобождением.

### **Метилдофа (Methyldopa, син. Dopegyt)**

Метилированное производное диоксифенилаланина.

В организме превращается вначале в метилдофамин, а затем в метилнорэпинефрин, который проявляет свойства  $\alpha_2$  агониста и действует на ЦНС подобно клонидину: уменьшает высвобождение из нейронов нейромедиатора норэпинефрина, понижает тонус центральных звеньев симпатического отдела нервной системы и ослабляет поток симпатических сосудосуживающих влияний.

Это сопровождается расширением сосудов и снижением общего периферического сопротивления току крови, что, в сочетании с замедлением частоты сердечных сокращений и угнетением продукции ренина, является причиной понижения системного АД.

#### Применение

- Как антигипертензивное средство

Назначают внутрь по 250 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости повышая дозу до достижения желаемого результата, а затем переходят на поддерживающее лечение обычно по 500 мг 2 раза в день. Макс. сут. доза для взрослых 3,0.

Для купирования гипертонических кризов не используется ввиду медленного развития эффектов: время достижения максимального эффекта через 4-6 часов. Длительность действия после однократного приема 12-24 часа.

Метилдофа всасывается из ЖКТ с помощью активного транспорта. Биодоступность переменна и не превышает 80%. В крови в незначительной степени связывается с белками плазмы. Интенсивно метаболизируется в нейронах, как указывалось выше, а также в печени, подвергаясь сульфатной конъюгации. Метаболиты экскретируются в мочу.

Н.Э.: седативный эффект, сонливость, депрессия, сухость во рту, снижение либидо, паркинсонизм и гиперпролактинемия (из-за ослабления дофаминергических влияний), а также обусловленные последним гинекомастия и галакторея, гепатотоксичность, гемолитическая анемия (почти у 20% пациентов) и более редкие лейкопения, тромбоцитопения, синдром системной красной волчанки, дерматиты, миокардит, панкреатит, диарея.

Ф.в.: табл. 0,25.

### **Моксонидин (Moxonidine, син. Physiotens)**

Относится к лекарственным средствам, влияющим на нейрогенный компонент сосудистого тонуса, нового поколения.

Избирательно связывается с имидазолиновыми I<sub>1</sub> рецепторами, локализованными главным образом в структурах головного мозга, принимающих непосредственное участие в регуляции сосудистого тонуса.

Активируя I<sub>1</sub> рецепторы, понижает тонус сосудодвигательного центра, не оказывая существенного влияния на другие отделы ЦНС, в связи с чем седативное действие, гипногенные свойства слабо выражены или не проявляются вовсе.

Используется для лечения артериальной гипертензии.

Назначают внутрь, начиная с 0,2 мг 1 раз в сутки, при необходимости и переносимости, повышая дозу до 0,4 мг в сутки.

Макс. сут. доза для взрослых 0,6 мг.

Гипотензивный эффект развивается в течение 2-4 часов и сохраняется после однократного приема около 12 часов.

Моксонидин практически полностью абсорбируется из ЖКТ (биодоступность 88%). С белками плазмы связывается незначительно (6-8%). Элиминируется за счет метаболизма (около 10%), 60% вещества выводится в неизменном виде с мочой.

Н.Э.: сухость во рту, утомляемость, слабость, головная боль, головокружение, угнетение ЦНС, отеки.

При передозировке в качестве специфического антагониста можно использовать идазоксан.

Ф.в.: табл. 0,0002 и 0,0004.

#### **Рилменидин (Rilmenidin, син. Albarel)**

Оказывает действие на организм, сходное с таковым моксонидина.

Отличается от моксонидина несколько более длительным действием.

Используется для лечения артериальной гипертензии.

Назначают внутрь по 1 мг 1 раз в сутки утром, при необходимости через 1 месяц дозу можно увеличить до 2 мг в сутки в 2 приема.

Гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

В рекомендуемых дозах не вызывает угнетения работы сердца, задержки жидкости в организме и ортостатической гипотензии

Биодоступность при приеме внутрь почти полная. Связывается с белками плазмы на 10%. Слабо метаболизируется и выводится в основном почками (65% в неизменном виде).

Н.Э.: повышенная утомляемость, сухость во рту, диспепсические расстройства, кожная сыпь, зуд. При передозировке – депрессия, судороги, ортостатическая гипотензия, периферические отеки.

Ф.в.: табл. 0,001.

#### **Средства, влияющие на периферические механизмы нервной регуляции**

##### **1. Ганглиоблокаторы**

Нарушают передачу нервных импульсов в ганглиях вегетативной нервной системы.

Блокада ганглиев симпатических нервов, иннервирующих сосуды, приводит к ослаблению потока сосудосуживающих импульсов, поступающих от сосудодвигательного центра. В результате сосуды расширяются.

Понижается тонус резистивных и емкостных сосудов, что сопровождается снижением общего периферического сопротивления и венозного возврата к сердцу и приводит к понижению АД.

Действие выраженное и развивается быстро.

Но, одновременно, блокируются влияния вегетативной нервной системы на другие исполнительные органы, что может приводить к существенному нарушению их функций. В частности, блокада парасимпатических ганглиев, сопровождается нарушением моторики и секреции ЖКТ. В связи с этим ганглиоблокаторы мало пригодны для длительной терапии и используются только в неотложных ситуациях.

Их применяют в основном для создания так называемой управляемой (регулируемой) гипотензии во время хирургических операций (понижение АД уменьшает кровотечение в операционной ране), а также могут быть использованы для быстрого снижения артериального давления при тяжелых гипертензивных кризах, отеке легких и расслаивающей аневризме аорты, как альтернатива вазодилататору натрия нитропруссиду (ганглиоблокаторы не только понижают АД, но и блокируют возникновение патологических рефлексов, обусловленных вышеупомянутыми состояниями).

**Гексаметония бензосульфат (Hexametonium bensosulfonas, син. Benzo hexonium)**

Ганглиоблокирующее средство.

Блокирует Н-х.р. вегетативных ганглиев, хромафинной ткани надпочечников, синокаротидной зоны.

Вызывает медикаментозную денервацию исполнительных органов, уменьшает выделение катехоламинов из надпочечников, блокирует активацию барорецепторов синокаротидной зоны.

Угнетение симпатических сосудосуживающих влияний вызывает понижение тонуса резистивных (артерии и артериолы) и емкостных (венулы) сосудов, что приводит к снижению общего периферического сопротивления току крови и венозного возврата крови к сердцу и понижению АД. При длительном применении гипотензивный эффект ослабляется из-за задержки натрия и воды в организме.

Будучи бис-четвертичным аммониевым соединением, плохо всасывается из ЖКТ, не проникает через ГЭБ.

Может быть использован для быстрого снижения АД при тяжелых гипертонических кризах, а также при оказании неотложной помощи при отеке легких.

Вводится в/мыш., или в/в медленно, реже п/к.

Дозирование индивидуальное. Обычные дозы составляют 12,5-25 мг, при необходимости введение повторяют 3-4 раза в сутки.

Гипотензивное действие развивается при внутривенном введении сразу или почти сразу, достигая максимума в течение 12-15 минут и сохраняется около 1-2 часов. Для усиления эффекта больному следует придать положение, при котором верхняя половина туловища должна быть приподнята, а ноги, по возможности, опущены.

При непрерывном введении сравнительно быстро (обычно спустя 24-48 часов) развивается тахифилаксия из-за задержки жидкости в организме.

Н.Э.: ортостатический коллапс, атония ЖКТ, мочевого пузыря и обусловленные этим паралитическая непроходимость и задержка мочеиспускания; тахикардия, паралич аккомодации и мидриаз, сухость во рту. При передозировке возможен коллапс и остановка дыхания.

Ф.в.: 2,5% р-р в амп. по 1 мл (25 мг в амп.).

**Триметафан (Trimetaphan, син. Arfonad)**

Относится к сульфониевым соединениям.

По механизму действия и фармакологическим свойствам сходен с гексаметонием. Отличается от него кратковременностью действия.

Применение

- Для создания управляемой гипотензии во время хирургических операций (в/в путем инфузии: начальная скорость 3-4 мг в мин., поддерживающая от 0,3 до 6 мг/мин)
- Гипертензия, требующая экстренного вмешательства (в/в капельно: начальная скорость 0,5-1 мг в минуту, поддерживающая 1-5 мг/мин.).

Растворы для инфузии готовят на 5% р-ре глюкозы с таким расчетом, чтобы в 1 мл конечного раствора содержалось бы 1 мг триметафана.

Гипотензивное действие развивается сразу же, но продолжается, в отличие от такового гексаметония, после прекращения инфузии 5-10 мин.

Н.Э.: такие же как и при использовании гексаметония.

Ф.в.: 5% р-р в амп. или флак. 1 мл.

### **Трепирия йодид (Trepirium iodide, син. Hygronium)**

Также как и гексаметоний относится к бис-четвертичным аммониевым соединениям, но по длительности действия близок к триметафану и используется по тем же показаниям, что и последний.

Назначается в/в, обычно капельно в виде 0,1% раствора с начальной скоростью 3,5-5 мг/мин (70-100 капель. После достижения желаемого эффекта переходят на поддерживающие дозы – 1,5-2 мг/мин (30-40 капель).

Трепириум крайне не устойчив в растворах, в связи с чем их следует готовить непосредственно перед инфузией. В качестве растворителя могут быть использованы 5% р-р глюкозы или же 0,9% р-р натрия хлорида.

Н.Э.: те же, что и у предыдущих ганглиоблокаторов.

Ф.в.: порошок для инъекций в амп. 100 мг.

### **2. Симпатолитики**

Вызывают истощение запасов медиатора норэпинефрина в окончаниях симпатических нервов. Десимпатизация ведет к ослаблению нейрогенного контроля за тонусом гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что приводит к расширению просвета сосудов.

Действие развивается постепенно (по мере истощения запасов медиатора), но продолжается после отмены длительно (по мере восстановления адекватного содержания норэпинефрина в нервных окончаниях).

### **Гуанетидин (Guanetidina, син. Octadinum, Ismelin)**

Производное гуанидина.

Проникает в окончания адренергических нейронов, вытесняет медиатор норэпинефрин из депо и нарушает его обратный нейрональный захват, блокируя транспортные системы нейрональных мембран, что при повторном введении вызывает истощение запасов медиатора и приводит к ослаблению симпатических влияний.

Расширяет сосуды и замедляет сердечный ритм, что ведет к понижению периферического сопротивления, уменьшению сердечного выброса и вызывает снижение АД.

Применение

- Как антигипертензивное средство при умеренной и тяжелой гипертензии при непереносимости или неэффективности других гипотензивных средств.

Назначают внутрь, начиная с 10-12,5 мг в сутки, при необходимости повышая дозу до поддерживающей 25-75 мг в день в 1-2 приема.

Максимальный гипотензивный эффект после однократного приема развивается через 8 часов, полный терапевтический эффект может выявиться только через 1-3 недели от начала лечения.

Длительность действия 1-3 недели после отмены.

Гуанетидин плохо всасывается при приеме внутрь (биодоступность 3-30%). Не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, в том числе с образованием активных метаболитов. Экскретируется с мочой (25-50% в неизменном виде).

Н.Э.: ортостатическая гипотония (из-за блокады рефлекторной вазоконстрикции, опосредуемой симпатическими влияниями), задержка натрия и воды в организме, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, усиление секреции пищеварительных желез (возможно обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки), сердечная недостаточность.

Во многих странах исключен из реестра лекарственных средств.

Ф.в.: табл. 0,25.

### **Резерпин (Reserpine)**

Алкалоид, полученный из корней рауwolfфии змеиной (*Rauwolfia serpentina*)

Нарушает структуру и функции мембран нейросекреторных везикул, что приводит к утрате ими способности аккумулировать катехоламины (норэпинефрин и дофамин).

Катехоламины выходят в аксоплазму, где могут быть разрушены под влиянием фермента моноаминоксидазы (МАО). Это в конечном итоге приводит к истощению запасов медиатора и вызывает ослабление симпатических влияний.

Вызывает те же эффекты, что и гуанетидин.

Отличается тем, что проникает через ГЭБ и может ослабить адренергические влияния в ЦНС и вызвать депрессию.

Применение

- Как антигипертензивное средство при легких и среднетяжелых формах артериальной гипертензии.

Назначают внутрь по 100-200 мкг 2-3 раза в день.

Антигипертензивное действие развивается медленно, достигая максимума через 3-6 недель и сохраняется после отмены дальнейшего приема в течение 1-6 недель.

Резерпин хорошо всасывается после приема внутрь, частично метаболизируется в печени и выводится через ЖКТ (60% в неизменном виде) и с мочой.

Н.Э.: угнетение ЦНС, заложенность носа, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, повышение частоты рака молочной железы у женщин в постменопаузный период.

Ф.в.: табл 0,0001, комбинированные гипотензивные средства (например «Адельфан»).

### **3. Альфа адреноблокаторы**

Нарушают взаимодействие медиатора норэпинефрина, выделяющегося из окончаний симпатических нервов с  $\alpha_1$  адренорецепторами гладкой мускулатуры сосудистой стенки и таким образом нарушают симпатическую регуляцию сосудистого тонуса, что приводит к вазодилатации.

### **Празозин (Prazosin, син. Minipres, Adversuten)**

Синтетическое вещество, содержащее в своей структуре пиперазинилхиназолиновый гетероцикл.

Блокирует преимущественно  $\alpha_1$  адренорецепторы. Препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина и ослабляет таким образом симпатические влияния, реализуемые через  $\alpha_1$ -а.р.

Расширяет вены и артерии и вызывает тем самым снижение периферического сопротивления и уменьшение венозного возврата крови к сердцу, что приводит к понижению АД.

Применение

- Как антигипертензивное средство

Назначают внутрь, начиная с 0,5-1 мг на ночь, постепенно увеличивая суточную дозу до 3-15 мг, разделенную в 2-3 приема. Макс. сут. доза – 20 мг.

Начало действия – в течение 30–90 минут, максимум после однократного приема – спустя 2–4 часа, продолжительность действия – 7-10 часов, хотя для получения максимального терапевтического эффекта может потребоваться до 3-4 недель лечения.

- Как вспомогательное средство при спазмах сосудов (синдром Рейно) – внутрь по 1 мг 3 раза в день
- Может быть использован при застойной сердечной недостаточности (режим дозирования такой же как при лечении АГ).

Н.Э.: ортостатическая (постуральная) гипотензия, коллапс, головная боль, слабость, сонливость, диарея, задержка жидкости в организме, заложенность носа.

Ф.в.: табл., капс. 0,001, 0,002 и 0,005.

### **Доксазозин (Doxazosin, син. Cardura, Tonacordin)**

Альфа<sub>1</sub>-адреноблокатор, близкий по структуре и свойствам к празозину. Отличается от последнего более продолжительным действием.

Применение

- Как антигипертензивное средство.

Назначают внутрь, вначале 1 мг на ночь, затем, при необходимости, дозу постепенно увеличивают до оптимальной. Поддерживающая доза 2-4 мг в день.

Макс. сут. доза 16 мг.

Гипотензивный эффект развивается в течение 2 часов и сохраняется около 24 часов.

Н.Э.: главный побочный эффект – ортостатическая гипотензия, риск которой возрастает при суточной дозе, превышающей 4 мг.

Ф.в.: табл. 0,001, 0,002 и 0,004.

### **Фентоламин (Phentolamine, син. Regitine)**

В отличие от празозина и доксазозина, блокирует также  $\alpha_2$  адренорецепторы, в том числе, участвующие в реализации сосудистых эффектов циркулирующих в крови катехоламинов: эпинефрина и норэпинефрина, что позволяет использовать фентоламин при феохромоцитоме – гормонпродуцирующей опухоли хромафинной ткани надпочечников.

Блокада  $\alpha_2$  а.р. препятствует сосудосуживающему действию катехоламинов и предупреждает или купирует развитие гипертензии, обусловленной избытком циркулирующих в крови катехоламинов.

На АД у здоровых людей, или больных артериальной гипертензией, влияет слабо, что, по-видимому, связано с его стимулирующим влиянием на сердце (блокируя  $\alpha_2$  пресинаптические рецепторы, фентоламин нарушает механизм отрицательной обратной связи, что приводит к усилению высвобождения медиатора норэпинефрина из нервных окончаний и усилению его влияния на остающиеся не заблокированными  $\beta_1$  а.р. миокарда).

Действует непродолжительно.  $T^{1/2}$  после внутривенного введения – около 20 минут.

Применение:

- Для предупреждения и купирования пароксизмальной гипертензии перед и во время хирургической операции при феохромоцитоме.

Назначают внутривенно по 5 мг за 1-2 часа до операции и во время хирургического вмешательства при манипуляциях на опухоли в той же дозе или же путем в/в инфузии со скоростью 0,5-1 мг/мин.

Раствор для инфузии готовят добавляя 5-10 мг фентоламина метансульфоната к 500 мл 5% р-ра глюкозы.

Н.Э.: гипотензия, тахикардия, аритмии, инфаркт миокарда, спазм сосудов головного мозга, зарегистрированы случаи смерти пациентов.

Ф.в.: амп. по 0,005 фентоламина в виде метансульфоната (сам фентоламин не растворим в воде).

### **Урапидил (Urapidil)**

Производное 1,3 диметилурацила.

Особенностью урапидила является то, что он кроме периферического действия, связанного с блокадой  $\alpha_1$  а.р., оказывает еще и центральное, которое возможно связано с блокадой 5-HT<sub>1</sub> рецепторов к серотонину.

Уменьшает ОПС, снижает систолическое и диастолическое АД, как правило, без рефлекторной тахикардии.

Используется как антигипертензивное средство.

Назначают внутрь в дозе 60-180 мг в сутки. В неотложных ситуациях (гипертонических кризах) – в/в в дозе 25-50 мг.

Максимальный терапевтический эффект развивается спустя 7-10 дней от начала лечения.

Н.Э.: повышенная утомляемость, диспепсические расстройства, сухость во рту, нарушение сна. При быстром внутривенном введении – головокружение, тахикардия, тошнота, головная боль.

Ф.в.: капс. 0,03, 0,06 и 0,09, амп. 0,5% р-р–5 и 10 мл (25 и 50 мг).

#### **Кетансерин (Ketanserin, син. Sufrexal)**

Производное хиназолидиндиона.

Блокирует  $\alpha_1$  а.р., а также 5-НТ<sub>2</sub> рецепторы к серотонину. Серотонин, возбуждая 5-НТ<sub>2</sub> рецепторы, вызывает повышение тонуса сосудов, особенно мезентериальных, почечных, легочных, мозговых.

Применяют при артериальной гипертензии и спазмах периферических сосудов.

Назначают внутрь по 20-40 мг 2 раза в день, при гипертонических кризах вводят внутримышечно по 10 мг или внутривенно по 10-30 мг.

Н.Э.: чрезмерная гипотензия при парентеральном введении.

Ф.в.: табл. по 0,02 и 0,04, 0,5% р-р в амп. по 2 и 10 мл (10 и 20 мг в амп.).

#### **4. Вещества, взаимодействующие с рецепторами к серотонину.**

На тонус сосудов оказывают влияние и другие лекарственные вещества, взаимодействующие с рецепторами к серотонину, кроме упомянутых выше.

#### **Эрготамин (Ergotamine)**

Первый из выделенных в чистом виде алкалоидов спорыньи.

Оказывает неизбирательное действие на серотониновые рецепторы разных типов. Является их парциальным агонистом.

Взаимодействует также с  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  а.р. и рецепторами к дофамину.

Вызывает сокращение вен и артерий.

Представляет главным образом исторический интерес. Хотя его иногда используют, самостоятельно, а также в комбинациях с другими лекарственными веществами, например кофеином (который, как полагают, усиливает всасывание эрготамина) для лечения мигрени.

Назначают внутрь, под язык, в виде ингаляций и ректально.

Эффективность выше при применении сразу же после появления первых предвестников мигренозного приступа.

Даже в обычно применяемых дозах может вызывать периферический вазоспазм и гангрену, в связи с чем, пациенты должны быть предупреждены о недопустимости приема внутрь более 6 мг эрготамина для купирования приступа или более 10 мг в неделю.

Ф.в.: 0,05% р-р для инъекций в амп. по 1 мл, табл., драже по 0,001, в комбинации с кофеином – таблетки для приема внутрь, содержащие 1 мг эрготамина на 100 мг кофеина (Safergot, Safetamin).

Н.Э.: тошнота, рвота, урежение пульса, боли в сердце, в мышцах, повышение АД.

#### **Дигидроэрготамина мезилат (Dihydroergotamine mesilate)**

Сходен по действию с эрготамином, но в большей степени блокирует  $\alpha_1$  а.р. и реже вызывает спазм периферических сосудов.

Используется при мигрени, вазомоторных головных болях, варикозном расширении вен (повышает тонус вен).

Применение

- Для купирования мигренозного приступа
  - Внутрь по 5-20 капель 0,2% р-ра или по 1 табл. (2,5 мг)
  - В/мыш.,п/к 0,25-0,5 мл 0,1% р-ра 1-2 раза в сутки, при необходимости повторно через час до 3 раз

- В виде назального спрея – по 1 спрей-дозе в каждое носовое отверстие но не более 4 раз для купирования одного приступа.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,2% р-р для приема внутрь во флак. по 10 и 30 мл, 0,4% и 1% р-р для интраназального применения (Dihydergot nasal spray) в амп. по 1 мл, содержащих 8 доз (1 доза – 500 мкг), 0,1% р-р для инъекций в амп. по 1 мл.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, затрудненное носовое дыхание, аритмии, головокружение, отеки, зуд.

#### **Суматриптан (Sumatriptan, син. Imigran)**

Синтетическое вещество, в отличие от предыдущих лекарственных средств алкалоидов спорыньи.

Оказывает более избирательное действие на серотониновые рецепторы.

Является селективным агонистом 5-НТ<sub>1D</sub>, обнаруженных в церебральных сосудах.

Вызывает вазоконстрикцию и купирует мигренозную атаку.

Не вызывает существенных нарушений периферического кровообращения.

Применяют

- Для купирования приступов мигрени

Назначают

- Внутрь по 50-100 мг, при необходимости повторно через 3 часа не более 3 раз в сутки
- Под кожу – 6 мг, при необходимости повторно через 4 часа. Макс. сут. доза 12 мг.
- Интраназально – по 1 спрей-дозе (10 или 20 мг), при необходимости повторно с интервалом не менее 2 часов.

Н.Э.: гиперемия лица, головокружение, слабость, сонливость, повышение АД, боли за грудиной, аритмии, тошнота, рвота, нарушения зрения, боли в месте инъекции.

Ф.в.: табл по 0,05 и 0,1, спрей назальный 10 и 20 мг/1 спрей-доза, 1,2% р-р для инъекций в шприцах по 0,5 мл (6 мг).

#### **Метисергид (Methysergide, син. Deseril, Sansert)**

Производное лизергиновой кислоты.

Блокирует 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторы и ингибирует вазоконстрикторные и прессорные эффекты серотонина. В отличие от алкалоидов спорыньи прямого влияния на гладкую мускулатуру, сосудов в том числе, по-видимому не оказывает

Используется для профилактики мигрени.

Назначают внутрь по 2 мг 2–4 раза в день.

При острых приступах не эффективен.

Н.Э.: диспепсические расстройства, бессонница, эйфория, воспалительный фиброз в различных органах.

Ф.в.: табл. 0,002.

#### **5. Альфа-адреномиметики**

- Метоксамин (Metoxamine, син. Vasoxy1). Ф.в.: 2% р-р в амп. по 1 мл.
- Фенилэфрин (Phenylephrine, син. Mesaton). Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1мл
- Мидодрин (Midodrine, син. Gutron). Ф.в.: табл. 0,0025 и 0,005, 1% р-р для приема внутрь.

Все перечисленные вещества являются селективными агонистами  $\alpha_1$  адренорецепторов.

Возбуждение  $\alpha_1$  а.р., локализованных в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, сопровождается повышением сосудистого тонуса.

Это может быть использовано для купирования или предупреждения гипотонических состояний, не связанных с блокадой  $\alpha_1$  а.р.

Действие метоксамина и фенилэфрина непродолжительное, в связи с чем их используют в основном только для оказания неотложной помощи при тяжелой гипотонии:

Метоксамин применяют в/в болюсом по 3-5 мг, а также п/к или в/мыш. Начало действия при в/в введении – через 1-2 минуты, продолжительность 1-1,5 часа. При п/к или в/мыш введении эффект развивается спустя 15-20 мин.

Фенилэфрин назначают в/в болюсом, начиная с дозы 100 мкг при необходимости повторно каждые 15 минут, повышая дозу до макс. разовой 500 мкг. Начало действия – в течение 1-2 минут, продолжительность – 1-1,5 часа.

Нежелательные эффекты обусловлены в основном чрезмерным повышением АД.

Мидодрин в организме превращается в активный метаболит с длительным периодом полувыведения и рекомендуется для лечения гипотензии, связанной с врожденной недостаточностью симпатической иннервации: ортостатической гипотензии, гипотензии на изменение погоды и т.п.

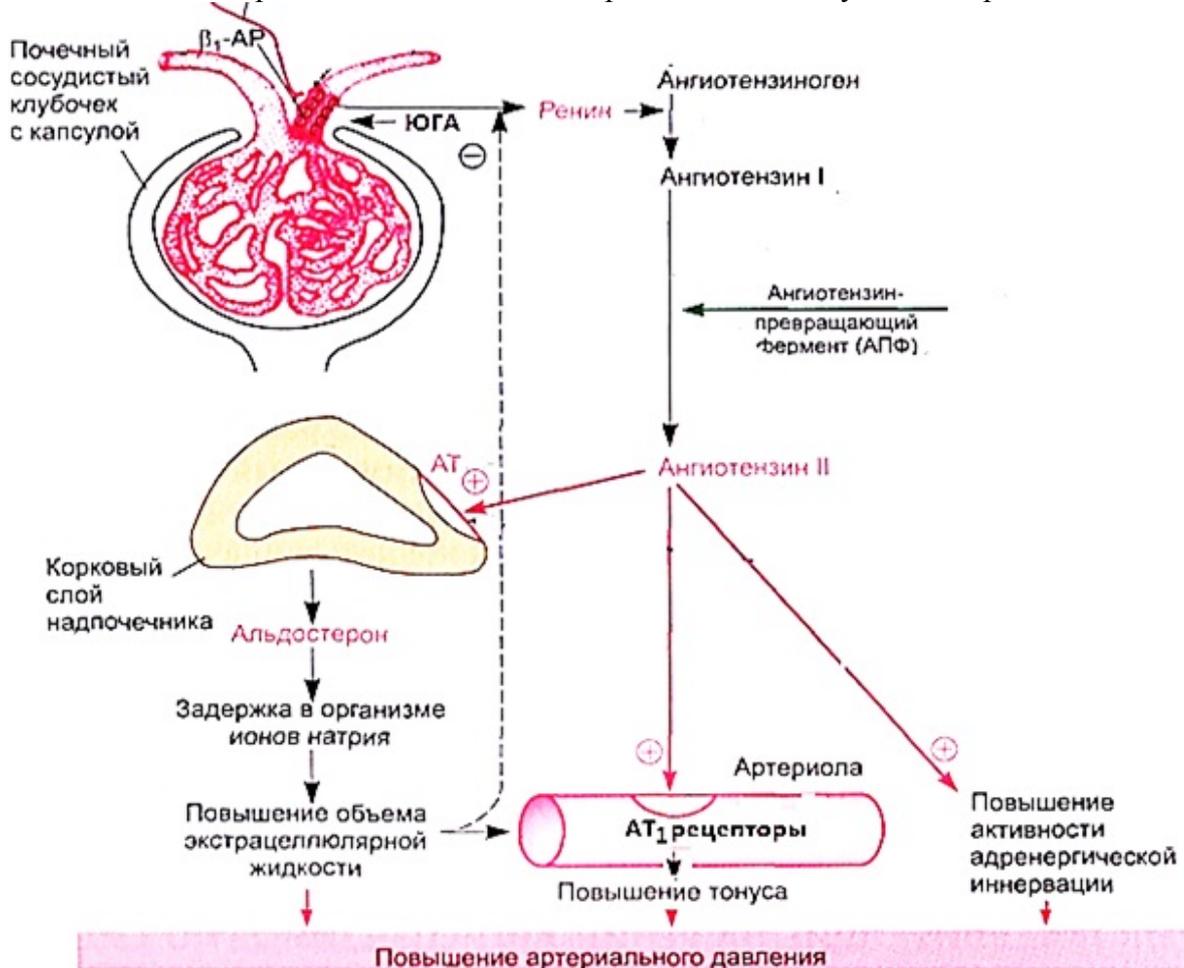
Назначают внутрь по 2,5 мг 2 раза в сутки, а также может быть назначен в/мыш. или в/в по 5 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу повышают до макс. сут. 30 мг. После достижения желаемого эффекта переходят на поддерживающие дозы (иногда 1,25 мг в сутки).

Н.Э.: покраснение лица, брадикардия, нарушение мочеиспускания (из-за активации  $\alpha$ -а.р., локализованных в гладкой мускулатуре дна мочевого пузыря, а у мужчин также в миоэпителиальных элементах предстательной железы, что сопровождается повышением их тонуса), головные боли и другие симптомы, обусловленные сужением сосудов.

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ СОСУДИСТОГО ТОНУСА (РЕНИН - АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ – РАС)

Ренин-ангиотензиновая система является одной из наиболее изученных систем, обеспечивающих поддержание адекватного сосудистого тонуса.

В виде схемы ее организация может быть представлена следующим образом



Ренин образуется в клетках ЮГА (юкстагломерулярного аппарата) почек. Является протеолитическим ферментом. Действуя на ангиотензиноген (белок, образующийся в печени), он приводит к образованию ангиотензина I (Анг I), который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), превращается в ангиотензин II (Анг II).

Анг II взаимодействует с ангиотензиновыми АТ<sub>1</sub> рецепторами гладкой мускулатуры сосудов, вызывает ее сокращение и повышение сосудистого тонуса, что сопровождается повышением периферического сопротивления току крови и АД.

Кроме того, Анг II активирует рецепторы, локализующиеся в корковом слое надпочечников, что приводит к усилению продукции минералокортикоидного гормона альдостерона.

Альдостерон, усиливая реабсорбцию в почках ионов натрия, вызывает задержку в организме воды, что приводит к повышению ОЦК и таким образом способствует сохранению повышенного АД. Накопление ионов натрия в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудистой стенки повышает их чувствительность к сосудосуживающим факторам.

В качестве лекарственных средств используются вещества, как активирующие функции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), так и вызывающие ее угнетение. Последние находят более широкое применение в медицинской практике.

К веществам первой группы относится ангиотензинамид.

#### **Ангиотензинамид (Angiotensinamidum, син. Hypertensin)**

Представляет собой амид ангиотензина II и воспроизводит все его эффекты. Основным является сосудосуживающий.

Ангиотензинамид вызывает возбуждение АТ<sub>1</sub> рецепторов артериол, что приводит к их сужению и повышению АД.

В 40 раз превосходит действие норэпинефрина.

Ранее применяли при острой артериальной гипотензии. Вводили внутривенно капельно, регулируя скорость инфузии таким образом, чтобы поддерживать диастолическое АД на уровне 90-100 мм ртутного столбика.

В настоящее время практически не используется, так как вызывает сильное сужение сосудов почек, что сопровождается нарушением мочеобразования.

Ф.в.: флак. 0,001.

#### **Вещества, понижающие активность РАС**

Можно разделить на 3 группы (без учета рассмотренных ранее β-блокаторов и других нейротропных средств, влияющих на секрецию ренина)

- Антагонисты ренина
- Ингибиторы АПФ
- Антагонисты ангиотензиновых рецепторов

#### **Антагонисты ренина**

В настоящее время доступны антагонисты ренина, являющиеся аналогами ангиотензиногена: ремикирен, эналкирен.

Они конкурируют с ним за взаимодействие с активным центром ренина. Связывание этих веществ с ренином, препятствует взаимодействию с ним ангиотензиногена, что приводит к угнетению образования Анг I и таким образом блокируется образование Анг II.

Вещества подобного типа могут быть использованы при артериальной гипертензии.

Эналкирен – это дипептид. Он эффективен только при внутривенном введении.

Ремикирен – вещество непептидной структуры и может быть использован также и внутрь.

#### **Ингибиторы АПФ**

Угнетают активность АПФ и нарушают превращение неактивного Анг I в активный Анг II. Это приводит к понижению концентрации последнего в крови и ослаблению его эффектов, в том числе и сосудосуживающего. Расширение сосудов сопровождается

снижением общего периферического сопротивления току крови и вызывает понижение АД. Развивается гипотензивное действие.

Снижается также продукция альдостерона и ослабляется его влияние на реабсорбцию натрия и воды.

#### **Каптоприл (Captopril, син. Kapoten)**

Один из первых синтетических ингибиторов АПФ, который был внедрен в медицинскую практику.

Является прототипом этой группы лекарственных веществ.

Используется как гипотензивное средство при артериальной гипертензии, а также, в расчете на нормализацию повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической сердечной недостаточности, а в настоящее время, также при нарушении функции левого желудочка после инфаркта миокарда.

Назначают внутрь, натощак или до еды:

- при артериальной гипертензии начиная с 12,5 мг 2 раза в сутки, при необходимости увеличивая дозу до 50 мг 2 раза в день
- при нарушении функции левого желудочка при инфаркте миокарда (не ранее чем через 3 дня после ИМ) – начиная с 6,25 мг, затем по 12,5 мг 3 раза в сутки, постепенно повышая дозу до 25 мг 3 раза в день.
- при застойной сердечной недостаточности вначале 6,25 мг 2 раза в день, затем дозу постепенно повышают до 25 мг 2-3 раза в сутки.

Начало действия наступает через 15-60 минут, максимальный эффект – 30-60 минут, продолжительность действия после однократного приема 6-12 часов.

При гипертензивных кризах может быть назначен сублингвально (25 мг).

Макс. сут. доза внутрь для взрослых – 450 мг.

Каптоприл быстро и достаточно полно (75%) всасывается из ЖКТ, однако пища уменьшает всасывание на 30-55%. В крови находится в основном в свободном состоянии (связывание с белками не превышает 30%). Метаболизируется в печени. Выводится в основном через почки с мочой: 40-50% в неизменном виде, остальная часть в виде метаболитов

Ф.в.: табл. 0,025, 0,05 и 0,1.

#### **Эналаприл (Enalapril, син. Enam, Enap, Renitec, Ednyl, Berlipril)**

Пролекарство. В организме превращается в эналаприлат, который собственно и является ингибитором АПФ.

Оказывает на организм действие сходное с таковым каптоприла, но действует более длительно.

Используется по тем же показаниям, что и каптоприл.

Назначают внутрь. Прием с пищей, в отличие от каптоприла, не влияет на скорость и полноту всасывания эналаприла из ЖКТ. Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, а у больных с нарушением выделительной функции почек (в связи с тем, что элиминация эналаприлата осуществляется в основном почечным путем) или принимающих мочегонные средства, а также при застойной сердечной недостаточности – 2,5 мг 1 раз в сутки. При необходимости и переносимости дозу увеличивают до 10-40 мг в сутки в 1 прием, однако, если антигипертензивное действие ослабевает ранее чем через 24 часа, общую суточную дозу можно разделить на 2 приема.

Макс. сут. доза для взрослых 40 мг.

Начало действия в интервале 2 часов, максимум через 4-6 часов, продолжительность действия – около 24 часов.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,005 и 0,01.

В форме эналаприлата выпускается в амп. по 1,25 мг. Используется как антигипертензивное средство. Назначают внутривенно медленно по 1,25 мг (1 амп.) каждые 6 часов.

#### **Фозиноприл (Fosinopril, син. Monopril)**

Также как и эналаприл, является пролекарством. Активный метаболит фосиноприлат оказывает действие, сходное с эналаприлатом, однако, в отличие от него, выводится не только почками, но и через ЖКТ, в связи с чем, как правило, не требуется коррекции доз при хронической почечной недостаточности (ХПН).

Используется при АГ и сердечной недостаточности.

Назначают внутрь. Начальная доза составляет 10 мг, поддерживающая – 20-40 мг 1 раз в сутки. Макс. сут. доза – 80 мг.

Действие, в частности гипотензивное, развивается приблизительно через 1 час, достигая максимума спустя 8-12 часов и продолжается не менее 24 часов.

Ф.в.: табл. 0,01.

### **Трандолаприл (Trandolapril, син. Gopten)**

В 6–10 раз активнее эналаприла и действует более длительно – эффект сохраняется 24 часа.

Подобно эналаприлу является пролекарством.

Назначают внутрь по 2 мг в день. Значимое снижение АД достигается через 48 часов. При необходимости и хорошей переносимости через 2-4 недели дозу можно удвоить. При отсутствии эффекта целесообразно комбинировать с мочегонными средствами.

Ф.в.: капс. 0,002.

### **Нежелательные эффекты при применении ингибиторов АПФ:**

- неожиданно чрезмерная гипотензия при первом приеме (синдром I дозы)
- кашель: сухой, надсадный, связанный, как полагают, с усилением образования в тканях брадикинина (АПФ катализирует разрушение брадикинина, ингибирование АПФ блокирует этот процесс)
- гиперкалиемия (из-за уменьшения продукции альдостерона)
- нарушение функции почек, протеинурия, острая почечная недостаточность (расширение vasa afferens приводит к снижению перфузионного давления в почечных клубочках)
- неблагоприятное влияние на плод, в связи с чем ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности
- кожная сыпь с зудом, повышенной температурой или болями в суставах, ангионевротический отек, охватывающий конечности, лицо, слизистые оболочки, язык, голосовую щель и гортань
- нейтропения, агранулоцитоз
- панкреатит
- диарея, нарушение вкуса (дисгевзия), тошнота.

### **Антагонисты ангиотензиновых АТ<sub>1</sub> рецепторов**

Образование ангиотензина II катализирует не только АПФ. В тканях он может образовываться под влиянием других протеаз. В связи с этим, полностью блокировать эффекты ангиотензина II ингибиторы АПФ не могут.

Действие ангиотензина II более эффективно может быть заблокировано антагонистами ангиотензиновых рецепторов.

### **Лозартан (Losartan, син. Cozaar)**

Гетероциклическое бифенилтетразолиевое соединение.

Является антагонистом рецепторов ангиотензина II, обладающим селективностью в отношении рецепторов АТ<sub>1</sub>.

Обратимо блокирует АТ<sub>1</sub> рецепторы ангиотензина II и предупреждает его эффекты, обусловленные взаимодействием с этим подтипом рецепторов.

Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, уменьшает ОПС, тормозит высвобождение альдостерона и предупреждает задержку натрия и воды в организме.

Используется по тем же показаниям, что и ингибиторы АПФ, обычно при непереносимости ингибиторов АПФ.

Назначают:

- как антигипертензивное средство – внутрь по 50 мг 1 раз в сутки, при необходимости постепенно повышая суточную дозу до 100 мг.

После однократного приема гипотензивное действие достигает максимума через 6 часов и сохраняется около 24 часов.

- как сосудорасширяющее средство при сердечной недостаточности – внутрь, начиная с дозы 12,5 мг, постепенно повышая до поддерживающей 50 мг, назначаемых в 1 прием.

Лозартан хорошо всасывается после приема внутрь, однако биодоступность составляет приблизительно 30%, что обусловлено метаболизмом при первичном прохождении. В крови находится в основном в связанном состоянии, свободная фракция не превышает 2%. Метаболизируется в печени. В результате образуется метаболит, который обладает в 10-40 раз более высокой активностью по сравнению с исходным веществом. Экскреция осуществляется в основном через ЖКТ (60%) и почками.

Н.Э.: головокружение, головная боль, боль в спине, диарея, повышенная утомляемость, заложенность носа, сухой кашель, боль в ногах, спазмы или боли в мышцах, отек Квинке.

При передозировке возможны брадикардия (вследствие возбуждения блуждающего нерва), гипотензия, тахикардия.

Ф.в.: табл. 0,0125 и 0,05.

#### **Валсартан (Valsartan, син. Diovan)**

Также является антагонистом АТ<sub>1</sub> рецепторов к ангиотензину II и оказывает на организм действие, сходное с таковым лозартана.

Используется по тем же показаниям.

Назначают внутрь по 80 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно повысить до 160 мг.

Начало действия – через 2 часа, максимум – 4-6 часов, длительность при однократном введении – 24 часа.

Н.Э.: редки.

Ф.в.: табл. 0,08.

### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОГЕННЫЙ КОМПОНЕНТ СОСУДИСТОГО ТОНУСА**

Классификация

- Лекарственные вещества, ингибирующие активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) гладкомышечных клеток (папаверина гидрохлорид, дротаверин, бендазол)
- Средства, активирующие калиевые каналы гладкомышечных клеток (диазоксид, миноксидил)
- Вещества, блокирующие кальциевые каналы (нифедипин, амлодипин, фелодипин, нимодипин, флунаризин, циннаризин, верапамил, дилтиазем)
- Донаторы оксида азота (NO) (лекарственные средства нитроглицерина, изосорбида динитрата и моонитрата, натрия нитропруссид)
- Молсидомин

Все перечисленные лекарственные средства, несмотря на различия в механизме действия, вызывают понижение сосудистого тонуса, действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов.

#### **Ингибиторы фосфодиэстеразы**

Представители названной группы вазоактивных лекарственных средств понижают активность ФДЭ - фермента, который катализирует инактивацию цАМФ, превращая его в неактивный метаболит АМФ.

Накопление цАМФ в гладкомышечных клетках, как уже неоднократно указывалось, вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

### **Папаверина гидрохлорид (Papaverine hydrochloride)**

Солянокислая соль алкалоида опия изохинолинового ряда папаверина.

Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ и вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

Понижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки сопровождается ослаблением вазоспазма, расширением сосудов и улучшением кровообращения.

Вызывает также расслабление гладкой мускулатуры внутренних полых органов, в том числе желудка, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, бронхов.

В больших дозах снижает возбудимость сердца и замедляет внутрисердечную проводимость.

Используется как спазмолитик при состояниях, связанных с висцероспазмом, а также при спазме коронарных, мозговых и периферических сосудов.

Назначают

- внутрь по 40-80 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости и переносимости повышая дозу до 100-300 мг 3-5 раз в сутки
- в/мыш. или в/в по 20-40 мг 2-4 раза в день, при необходимости по 30–120 мг повторно каждые 3 часа. Для внутривенного введения следует предварительно развести в 10-20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида. Разведение в растворе Рингера не допустимо из-за выпадения в осадок.

Всасывание папаверина переменное и при приеме внутрь биодоступность не превышает 60%. В крови на 90% находится в связанном с белками состоянии. Метаболизируется в печени, метаболиты выводятся из организма почками.

Н.Э: гипотония, тахикардия (как результат активации симпато-адреналовой системы в ответ на вазодилатацию и гипотонию), ощущения жара, зуд, тошнота, головокружение, сухость во рту, запор, при в/в введении – аритмии, атриовентрикулярная блокада.

Ф.в.: табл. 0,04, 2% р-р в амп. по 2 мл (40 мг в амп.).

### **Дротаверин (Drotaverine, син. No-Spa)**

Синтетическое вещество, сходного с папаверином действия.

Ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление цАМФ в клетках.

Выраженно и длительно расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов и сосудов и используется при состояниях, сопровождающихся висцероспазмом и вазоспазмом.

Назначают:

- внутрь по 40-80 мг 2-3 раза в день
- в/мыш., п/к по 40-80 мг 1-3 раза в день
- в/в медленно по 40-80 мг в разведении в 10-20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида.

Дротаверин хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность около 100%). Распределяется по органам и тканям, но в ЦНС не проникает. Экскретируется почками.

Переносится хорошо. Побочные эффекты возникают редко.

Н.Э.: чувство жара, головокружение, тахикардия, гипотензия, аритмии, зуд, при в/в введении – атриовентрикулярная блокада. При передозировке – остановка сердца, угнетение дыхания.

Ф.в.: табл. 0,04 и 0,08, 2% р-р в амп. по 2 и 4 мл (40 и 80 мг в амп.).

### **Бендазол (Bendazol, син. Dibazol)**

Производное бензимидазола.

Был разработан в бывшем СССР и стал одним из первых синтетических лекарственных средств, предложенных для применения в качестве ангипертензивного средства.

Обладает непродолжительным (2-3 часа) и умеренным гипотензивным действием, связанным с расширением сосудов и понижением ОПС.

Механизм сосудорасширяющего действия остается неизвестным, хотя влияние на ФДЭ не исключается.

Применяют в основном при спазмах кровеносных сосудов (усугублении артериальной гипертензии, гипертонических кризах, в том числе, ассоциирующихся с хронической гипоксией мозга, вследствие местных нарушений мозгового кровообращения).

Назначают:

- внутрь по 20-50 мг 2-3 раза в сутки
- в/мыш. по 20-30 мг 2-3 раза в сутки
- в/в 30-40 мг в разведении в 10-20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида.

Н.Э.: редко аллергические реакции, чрезмерная гипотензия.

Ф.в.: табл. 20 мг, 0,5 и 1% р-р (5 и 10 мг в 1 мл) в амп. по 1, 2 и 5 мл.

#### **Активаторы калиевых каналов**

Усиливают выход ионов калия из гладкомышечных клеток, что вызывает гиперполяризацию их мембран и затрудняет поступление внутрь ионов кальция, необходимых для сокращения гладкой мускулатуры сосудистой стенки и поддержания таким образом сосудистого тонуса.

#### **Диазоксид (Diazoxide, син. Hyperstat)**

Производное бензотиодиазина.

Сходен по структуре с диуретиками из группы тиазидов (дихлортиазид), но мочегонным действием не обладает, что, как полагают, связано с отсутствием в его структуре сульфаниламидной группы.

Оказывает влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы.

Вызывает усиление выхода ионов  $K^+$  из клеток, что приводит к гиперполяризации их мембран и препятствует открытию потенциалзависимых кальциевых каналов и нарушает поступление ионов  $Ca^{2+}$  внутрь клеток.

Это сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки и расширением сосудов, преимущественно артериол.

Общее периферическое сопротивление току крови уменьшается и снижается АД.

Используется для неотложной терапии тяжелых гипертензивных состояний.

Для длительной терапии артериальной гипертензии не пригоден из-за вызываемых им побочных эффектов: активация калиевых каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приблизительно у 50% пациентов приводит к угнетению секреции инсулина и гипергликемии.

Назначают внутривенно болюсом 150 мг в течение 30 секунд, при необходимости повторно через 5-15 минут в той же дозе.

Гипотензивное действие развивается в течение 30 секунд, достигая максимума через 3-5 минут и продолжается от 2 до 12 часов.

Н.Э.: учащенное неритмичное сердцебиение, прилив крови к лицу, покраснение кожи, тахикардия, увеличение сердечного выброса, повышение потребности миокарда в кислороде (расширение резистивных сосудов и гипотония вызывает рефлекторное усиление симпатических влияний), задержка натрия и воды (отечность стоп и лодыжек, быстрое увеличение массы тела), гипертрихоз (приблизительно у 20% пациентов), гипергликемия.

Ф.в.: 1,5% р-р в амп. по 20 мл (30 мг в амп.).

#### **Миноксидил (Minoxidil, син. Loniten)**

Пролекарство.

В организме превращается в активный метаболит миноксидил N-О сульфат, обладающий сосудорасширяющим действием, что связывают с активацией калиевых каналов гладкомышечных клеток.

Вызывает расширение преимущественно резистивных сосудов (артериол), практически не влияя на тонус емкостных (венул).

Расширение резистивных сосудов и гипотензия вызывает рефлекторное усиление симпатических влияний, что проявляется тахикардией, увеличением сердечного выброса и повышением потребности миокарда в кислороде, в связи с чем, при применении миноксидила в качестве гипотензивного средства, его уместно комбинировать с  $\beta$ -блокаторами.

#### Применение

- как антигипертензивное средство для лечения тяжелой артериальной гипертензии при неэффективности обычной терапии

Назначают внутрь, вначале 5 мг в день, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 40 мг в 1 или 2 приема.

Макс. сут. доза 100 мг.

Гипотензивный эффект развивается в течение 30 минут, достигая максимума через 2–8 часов и сохраняется обычно 24–48 часов.

Хорошо всасывается из ЖКТ (около 90% от принятой внутрь дозы). Практически полностью метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся с мочой.

Н.Э.: задержка жидкости в организме (целесообразно комбинировать с диуретиками), тахикардия, увеличение сердечного выброса и потребности миокарда в кислороде (для ослабления – применение  $\beta$ -блокаторов), гипертрихоз (у 80% пациентов).

Последнее имеет самостоятельное значение: миноксидил используется для лечения андрогенного облысения (местно в виде аппликации 2% р-ра по 1 мл на волосистую часть головы 2 раза в день). Для использования по такому показанию имеется специальная лекарственная форма для наружного применения. Использовать раствор, приготовленный из таблеток миноксидила для приема внутрь, не следует из-за высокой вероятности системного действия.

Ф.в.: табл. 0,0025 и 0,01, 2% р-р для местного применения во флак. по 60 мл (Regaine).

#### **Блокаторы кальциевых каналов**

Блокируют медленные потенциалзависимые кальциевые каналы клеточных мембран и таким образом затрудняют поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из межклеточных пространств в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты во время деполяризации и формирования потенциала действия.

Это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и, в меньшей степени, внутренних органов.

Нарушение поступления ионов кальция в кардиомиоциты может вызвать снижение сократимости, автоматизма и замедление проводимости, особенно по атриовентрикулярному узлу.

Различным антагонистам кальция эти эффекты свойственны в разной степени.

Выделяют следующие группы антагонистов кальция:

- производные дифенилалкиламина (верапамил)
- производные 1,4-дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, фелодипин, нимодипин)
- производные бензотиазепина (дилтиазем)
- производные дифенилпиперазина (флунаризин, циннаризин)

Эффекты антагонистов кальция одной группы в целом одинаковы:

- Вазодилатирующие свойства наиболее выражены у производных 1,4-дигидропиридина
- Производные дифенилалкиламина являются менее селективными вазодилататорами, оказывая более выраженное влияние на миокард
- Производные бензотиазепина проявляют действие сходное с таковым дифенилалкиламинов, но уступают им по влиянию на миокард, а дигидропиридинам – на сосуды

- Производные дифенилпиперазина в целом менее активны по сравнению с антагонистами кальция из других групп. Их действие сопровождается вазодилатацией сосудов мозга при небольшом влиянии на тонус периферических сосудов и незначительном эффекте на миокард.

### **Нифедипин (Nifedipine, син. Adalat, Cordafen, Corinfar, Fenigidin)**

Производное 1,4-дигидропиридина.

Блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы, преимущественно L-типа (открывающиеся при больших значениях мембранного потенциала) и нарушает поступление ионов  $Ca^{2+}$  главным образом в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в меньшей степени – в кардиомиоциты, уменьшая тем самым их способность к сокращению.

Снижение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки вызывает расширение сосудов, преимущественно артериол.

Снимает спазм коронарных артерий, расширяет резистивные сосуды, уменьшает постнагрузку, работу сердца и оказывает антиангинальное действие.

Понижает общее периферическое сопротивление, улучшает периферическое кровообращение и понижает АД.

Не оказывает существенного влияния на атриовентрикулярную проводимость и лишь незначительно угнетает автоматизм синусового узла и сократимость миокарда.

Вызывает релаксацию гладкой мускулатуры внутренних полых органов.

Применение

- В качестве антиангинального средства для профилактики приступов стенокардии
- Как антигипертензивное средство для лечения артериальной гипертензии (внутри) и купирования гипертонических кризов (под язык)
- Как сосудорасширяющее средство при спазмах периферических сосудов, болезни и синдроме Рейно

Назначают внутрь, вначале по 10 мг 3 раза в сутки, при необходимости и переносимости дозу постепенно увеличивают до поддерживающей 20-30 мг 3 раза в день или 40 мг 2 раза в сутки. Макс. сут. доза составляет 180 мг.

Начало действия – спустя 30-60 минут, продолжительность – от 4 до 6 часов.

Разжевывание таблеток или раскусывание капсул ускоряет начало действия. Эффект при сублингвальном применении наступает через 5-10 минут, достигая максимума через 15-45 минут.

При использовании лекарственных форм замедленного действия назначают по 20 мг 2 раза в день (табл., капс. с замедленным высвобождением, имеющие маркировку ретард, SR) или по 30-60 мг 1 раз в день (специальные лекарственные формы, так называемые GITS – гастроинтестинальные терапевтические системы, обеспечивающие длительное высвобождение лекарства с постоянной скоростью).

- Как спазмолитическое средство при ахалазии или диффузном спазме пищевода (внутри по 10 мг 4 раза в день).

Нифедипин хорошо всасывается из ЖКТ, однако биодоступность не превышает 40-60%, главным образом из-за интенсивного метаболизма в печени при первичном прохождении через нее. В крови находится на 92-98% в связанном с белками плазмы состоянии. Неактивные метаболиты выводятся с мочой.

Н.Э.: тахикардия, нарушение ритма сердца, покраснение лица, беспокойство (как результат активации симпато-адреналовой системы в ответ на артериальную вазодилатацию, особенно при резком подъеме концентрации нифедипина в крови), гипотензия и связанные с ней головная боль, головокружение, слабость; заложенность носа (из-за сосудорасширяющего действия), запоры, нарушение зрения, гиперплазия десен.

Ф.в.: табл. и капс. короткого действия по 0,01 и 0,02, табл. пролонгированного действия 0,02, 0,03, 0,05, 0,06 и 0,09.

### **Фелодипин (Felodipine, син. Plendil)**

Блокатор кальциевых каналов из группы 1,4-дигидропиридина.

По активности несколько превосходит нифедипин и действует дольше, а также обладает еще более высокой избирательностью действия в отношении сосудов по сравнению с ним.

Применяют как антигипертензивное средство.

Назначают внутрь по 5 мг 1 раз в день, при необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Макс. сут. доза 20 мг.

Используется исключительно в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением лекарства. Это позволяет избегать значительных колебаний лекарства в крови и снизить частоту развития побочных эффектов обусловленных этим (при резком подъеме концентрации фелодипина и других производных дигидропиридина, наблюдается компенсаторный, обусловленный артериальной вазодилатацией, выброс катехоламинов с тахикардией, нарушением ритма сердца, покраснением лица, беспокойством. И, наоборот, когда концентрация лекарства в крови падает, возникает, так называемый синдром отдачи с приступами стенокардии и другими вазоспастическими реакциями).

Имеет очень низкую биодоступность (около 15%). В крови на 99% находится в связанном с белками состоянии. Действие развивается постепенно – в течение 2-5 часов и сохраняется около 24 часов.

Ф.в.: табл. пролонгированного действия 0,0025, 0,005 и 0,01.

### **Амлодипин (Amlodipine, син. Norvasc)**

Также как и нифедипин, является производным дигидропиридина и оказывает действие на организм, сходное с ним.

Относится к антагонистам кальция II поколения – несколько более активен по сравнению с нифедипином и действует более продолжительно.

Используется как антигипертензивное и антиангинальное средство

Назначают внутрь, вначале по 2,5-5 мг 1 раз в день, затем при необходимости доза может быть повышена до 10 мг в сутки в 1 прием.

Начало действия после приема внутрь через 30-50 минут, продолжительность действия около 24 часов.

Биодоступность амлодипина составляет 60–65%. Всасывание медленное, пик концентрации в крови достигается в течение 6-12 часов. В крови на 97-98% находится в связанном с белками плазмы виде. Метаболизируется в печени. Метаболиты и небольшое количество неизмененного лекарства выделяются с мочой.

Н.Э.: сходные с таковыми нифедипина. В основном запоры, а также, как следствие гипотензивного действия, головокружение, головные боли, слабость.

Ф.в.: табл. 0,0025, 0,005 и 0,01.

### **Нимодипин (Nimodipine, син. Breinal, Dilceron, Nimotop)**

Производное 1,4-дигидропиридина с преимущественным влиянием на сосуды мозга.

Предложен для профилактики и лечения вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии.

Назначают:

- профилактическими целями внутрь по 60 мг 4-6 раз в сутки на протяжении 21 дня
- с лечебными целями при возникшем сосудистом спазме путем длительной внутривенной инфузии со скоростью 2 мг в час. Терапия осуществляется в течение 7-14 дней. При резком падении АД или появлении головных болей дальнейшее введение должно быть прекращено.

По другим показаниям (ОНМК, гипертензивный криз, профилактика и лечение мигрени и других головных болей сосудистого генеза) назначают внутрь.

Ф.в.: табл. по 0,03, 0,02% р-р во флак. по 50 мл. Флаконы должны быть защищены от прямого воздействия солнечного света, в связи с низкой устойчивостью нимодипина в растворах.

#### **Флунаризин (Flunarizine, син. Sibelium)**

Антагонист кальция из группы производных дифенилпиперазина.

Так же как и производные дигидропиридина блокирует кальциевые каналы и понижает содержание кальция преимущественно в гладкомышечных клетках.

Расслабляет гладкие мышцы резистивных сосудов (артерий и артериол) и расширяет их.

Подобно нимодипину оказывает влияние главным образом на сосуды головного мозга.

Не подавляет автоматизм и проводимость, не снижает сократимость миокарда, не вызывает увеличения частоты сердечных сокращений, не оказывает антигипертензивного действия.

Используется как средство профилактики головной боли сосудистого генеза.

Назначают внутрь по 10 мг 1 раз в день, обычно вечером в связи со способностью вызывать сонливость.

Действие развивается постепенно: для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо несколько недель.

Н.Э.: сонливость, депрессия, паркинсонизм, галакторея, сухость во рту, повышение аппетита и увеличение массы тела.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01, капс. 0,005.

#### **Циннаризин (Cinnarizine, син. Stugeron)**

По структуре, механизму действия и основным эффектам сходен с флунаризином.

Подобно флунаризину блокирует кальциевые каналы, расслабляет гладкую мускулатуру сосудистой стенки и расширяет мозговые сосуды.

Отличается более коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$  1/2-4 часа) и действует менее длительно по сравнению с флунаризином.

Применяют для профилактики и лечения болезни укачивания, а также головокружения иного происхождения, профилактики мигрени.

Назначают внутрь по 25-50 мг 2-3 раза в день.

Для достижения оптимального терапевтического эффекта применяют непрерывно в течение нескольких месяцев.

Н.Э.: экстрапирамидные реакции, чрезмерный седативный эффект, кожные аллергические реакции.

Ф.в.: табл 0,025.

#### **Верапамил (Verapamil, син. Isoptin, Finoptin)**

Антагонист кальция из группы производных дифенилалкиламина.

В отличие от производных дигидропиридина и дифенилпиперазина, упомянутых выше, оказывает более сильное влияние на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда и, в меньшей степени, воздействует на гладкие мышцы сосудов, в основном артерий.

Оказывает не только вазодилатирующее, но и выраженное отрицательное инотропное действие и урежает частоту сердечных сокращений.

Используется

- в качестве антиангинального средства (снимает спазм коронарных артерий, уменьшает постнагрузку, работу сердца и потребность миокарда в кислороде).

Назначают внутрь по 80-120 мг 3 раза в день. При применении лекарственных форм замедленного действия – назначают по 240 мг в день в 1-2 приема или 360 мг в день в 2 приема.

- В качестве антигипертензивного (уменьшает сердечный выброс и понижает ОПС)

Назначают внутрь по 240 мг в 2-3 приема, при необходимости суточную дозу повышают до 480 мг. При использовании лекарственных форм замедленного действия дневную дозу назначают в 1–2 приема, но не более 240 мг на прием.

- Как антиаритмическое средство при фибрилляции и трепетании предсердий и пароксизмах наджелудочковой тахикардии (увеличивает ЭРП и замедляет проведение по атриовентрикулярному узлу, что блокирует поступление к желудочкам высокочастотных импульсов, возникающих в предсердиях)

Вводится внутривенно медленно 5-10 мг в течение 2-3 минут, при необходимости повторно через 30 минут.

С профилактическими целями назначают внутрь по 40-120 мг 3-4 раза в день.

Макс. сут. доза для взрослых составляет 480 мг.

Несмотря на хорошую абсорбцию из ЖКТ при приеме внутрь (95%), биодоступность верапамила из-за выраженного пресистемного метаболизма низкая и не превышает 10-20%. В крови на 90% находится в связанном с белками состоянии. Быстро метаболизируется в печени. Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводится почками (70%) и через ЖКТ.

Действие верапамила при приеме внутрь лекарственных форм короткого действия достигает максимума через 2 часа и продолжается после однократного приема до 6 часов.

Н.Э.: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, гипотония, нарушения зрения, аллергические реакции, гингивит, диспепсические расстройства, нарушения сна.

Ф.в.: табл. 0,04 и 0,08 короткого действия, табл 0,24 пролонгированного действия, амп. 0,25% - 2 мл (5 мг в амп.).

#### **Дилтиазем (Diltiazem, син. Cardil)**

Производное бензодиазепина.

Приблизительно в равной степени влияет на гладкую мускулатуру сосудов и миокард.

Дилтиазем угнетает функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость в меньшей мере чем верапамил, а АД снижает меньше чем нифедипин.

Применение:

- В качестве антиангинального и антигипертензивного средства.

Назначают внутрь, вначале по 30 мг 3-4 раза в день, затем, по необходимости, дозу увеличивают до 240-360 мг, назначаемых в несколько приемов. При использовании препаратов с замедленным высвобождением суточную дозу назначают в 1-2 приема.

Дилтиазем хорошо всасывается при приеме внутрь. Однако, вследствие метаболизма при первичном прохождении через печень, биодоступность составляет всего лишь около 20%. В крови находится на 70-80% в связанном состоянии. Метаболизм в печени протекает с участием микросомальных ферментов. Метаболиты выводятся с желчью и почками.

Начало действия при приеме внутрь таблеток короткого действия через 30-60 мин., лекарственных форм пролонгированного действия – через 2-3 часа. Продолжительность действия 4-8 часов и 12-24 часа соответственно.

Н.Э.: сходные с таковыми верапамила.

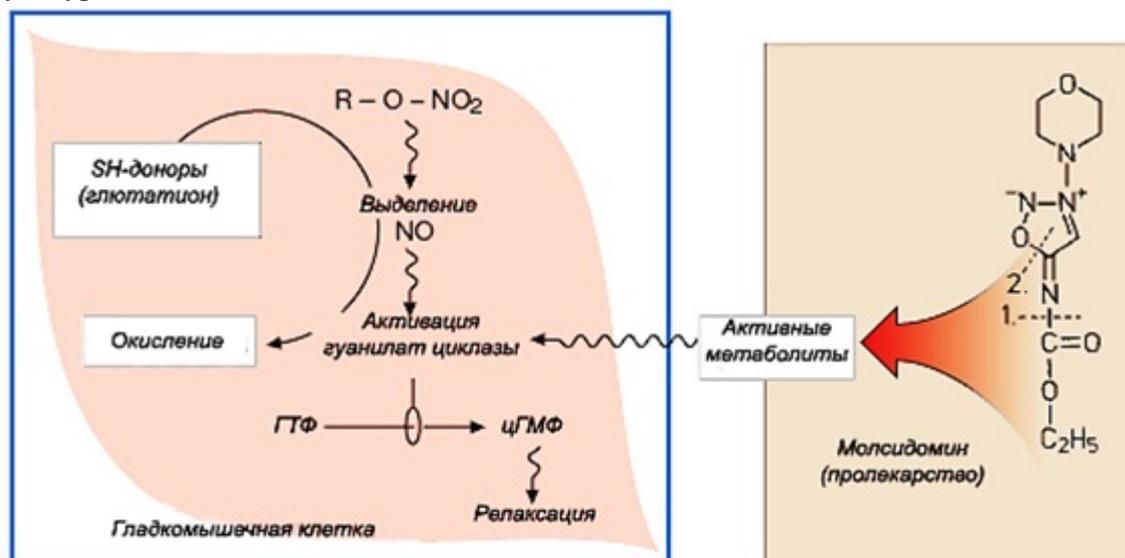
Ф.в.: табл. 0,03, 0,06, 0,09 (короткого действия); табл. и капс. ретард 0,09, 0,18.

#### **Донаторы оксида азота (NO)**

- нитраты (лекарственные средства нитроглицерина, изосорбида динитрата и изосорбида мононитрата)
- нитратоподобные соединения (молсидомин, натрия нитропруссид, силденафила цитрат)

#### **Нитраты**

Взаимодействуют с сульфгидрильными группами нитратных рецепторов, которые находятся в эндотелиальных клетках. В качестве рецептора функционирует, как полагают, цистеин. В результате взаимодействия нитратов с цистеином образуется нитрозокисленин (нитрозотиол) и освобождается  $\text{NO}_2$ , превращающаяся затем в  $\text{NO}$  (эндотелиальный релаксирующий фактор). Оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и стимулирует в них гуанилатциклазу. Это приводит к повышению внутриклеточного содержания цГМФ, и нарушению взаимодействия сократительных белков актина и миозина. В итоге, тонус гладкой мускулатуры понижается.



Эффекты:

- понижение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки приводит к расширению сосудов, в большей степени венозных (емкостных)
- расширение вен ведет к уменьшению венозного возврата к сердцу, снижению давления в сосудах малого круга кровообращения и таким образом преднагрузки на сердце
- расширение артерий и артериол (резистивных сосудов) влечет за собой уменьшение общего периферического сопротивления току крови и снижению вследствие этого постнагрузки

В совокупности это уменьшает нагрузку на сердце, что сопровождается снижением напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в  $\text{O}_2$ , и лежит в основе антиангинального действия нитратов.

- расширяются также коронарные сосуды и улучшается коронарное кровообращение

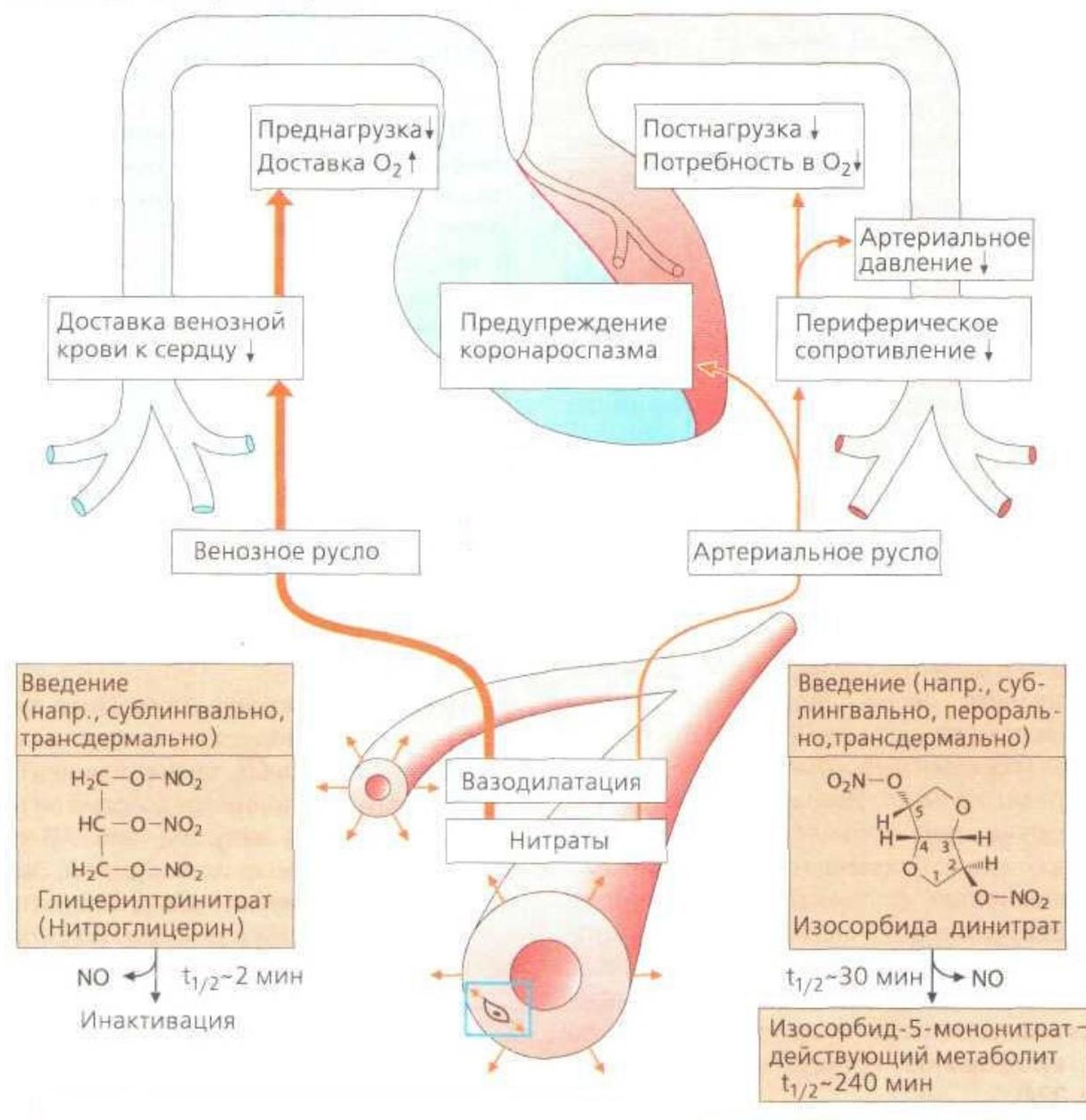
Нежелательные эффекты

- чрезмерное снижение АД
- тахикардия как результат активации симпато-адреналовой системы в ответ на понижение тонуса резистивных сосудов и гипотензию
- толерантность при непрерывном введении из-за истощения тиоловых ферментов
- головная боль вследствие расширения мозговых сосудов и повышения внутричерепного давления
- изжога как результат ослабления тонуса нижнего сфинктера пищевода
- парез желудка, кишечника, мочевого пузыря

Нитраты используются для лечения больных ИБС. Их применяют для профилактики и купирования приступов стенокардии, лечения инфаркта миокарда, а также декомпенсированной сердечной недостаточности и других состояний, требующих

срочного снижения нагрузки на сердце (таких, как например острая левожелудочковая недостаточность, отек легких).

Выпускаются различные лекарственные формы этих средств, предназначенные для приема внутрь, под язык, внутривенного введения, в виде растворов, таблеток, капсул, мазей, трансдермальных терапевтических систем, обычной продолжительности и пролонгированного действия.



### **Нитроглицерин (Nitroglycerin, син. Glyceril trinitrate)**

Тринитрат глицерина.

В организме превращается, как описано выше, в оксид азота, который оказывает релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудистой стенки и вызывает расширение сосудов: вен (преимущественно) и артерий.

При системном действии это приводит к уменьшению пред- и постнагрузки на сердце и, вследствие этого, работы сердца и потребности миокарда в кислороде, что лежит в основе антиангинального эффекта.

Расширение периферических сосудов сопровождается понижением АД и антигипертензивным эффектом.

При местном применении возникают локальная гиперемия и увеличение регионарного кровенаполнения сосудов.

Нитроглицерин легко всасывается с поверхности слизистых и кожи. Умеренно (на 60%) связывается с белками плазмы крови. Подвергается интенсивному метаболизму в печени и в крови. Период полувыведения составляет приблизительно 1-4 мин. Метаболиты выводятся почками.

Скорость развития и продолжительность действия существенно зависят от лекарственной формы и способа введения.

#### **Лекарственные формы нитроглицерина короткого действия**

##### **Таблетки нитроглицерина 0,0005**

Предназначены для сублингвального применения. Назначают по 1 табл. (при хорошей переносимости по 2 табл.) под язык, при необходимости повторно с интервалом 2-3 минуты до наступления желаемого эффекта.

Ф.в.: Tabulettae Nitroglycerini 0,0005

##### **Капсулы нитроглицерина 0,0005 и 0,001**

Содержат 1% р-р нитроглицерина в масле

Назначают так же как и таблетки: по 1 (2) капсулы под язык до полного рассасывания. Для ускорения наступления эффекта капсулу можно надкусить.

Ф.в.: Solutio Nitroglycerini oleosa 1% in capsulis

##### **Раствор нитроглицерина спиртовой 1% для орального применения.**

Назначают по 1-2 капли под язык в чистом виде или на сахаре, не проглатывая до полного рассасывания. Максимальная разовая доза 4 капли.

Ф.в.: Solutio Nitroglycerini 1% spirituosae, флаконы-капельницы по 10 мл

##### **Аэрозоль нитроглицерина**

Предназначен для распыления в рот (под язык), дыхание при этом следует задержать.

Назначают по 1-2 спрей-дозе, при необходимости повторно через 10 минут.

Ф.в.: Nitrospray – ICN, 200 доз (400 мкг/1 спрей-доза), Nitromint, 180 доз (400 мкг/1 спрей-доза)

Перечисленные лекарственные формы нитроглицерина предназначены прежде всего для купирования приступов стенокардии (хотя, если установлена четкая связь возникновения приступа с определенной причиной, то можно использовать и для профилактики), а также для оказания неотложной помощи в ситуациях, требующих срочного снижения нагрузки на сердце (кардиальная астма, острая левожелудочковая недостаточность, отек легких) при невозможности осуществления внутривенной инфузии.

При использовании сублингвальных форм нитроглицерина действие нитроглицерина развивается в течение 1,5 минуты и сохраняется до 30 минут.

К этой же группе лекарственных средств нитроглицерина может быть отнесен **раствор нитроглицерина 0,1% для инфузий**

Содержит 1 мг нитроглицерина в 1 мл р-ра. Для в/в инфузии 5-10 мл раствора следует развести в 100 или 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида. Инфузию осуществляют под контролем АД, не допуская его снижения ниже 100 мм, обычно начиная со скорости 5-6 капель в минуту. Раствор должен быть защищен от воздействия солнечного света.

Действие при внутривенном введении нитроглицерина развивается сразу же. Длительность эффекта ограничивается продолжительностью инфузии.

Ф.в.: Solutionis Nitroglycerini 0,1% в амп. по 5 и 10 мл

#### **Лекарственные средства нитроглицерина пролонгированного действия**

##### **Мазь нитроглицерина 2%**

Содержит в 1 грамме 20 мг нитроглицерина. Предназначена для нанесения на кожу, обычно на область сердца на ночь. Мазь из тюбика выдавливают по линейке, не втирая в кожу. После нанесения мази участок кожи накрывают непромокаемым материалом и закрепляют повязкой. Дозу подбирают индивидуально. Эффект развивается в течение 30-40 минут и сохраняется до 5 часов.

Предназначена для профилактики приступов стенокардии.

Ф.в.: Unguentum Nitro 2%

### **Трансдермальные терапевтические системы (ТТС).**

Представляют собой специальным образом изготовленный пластырь, обеспечивающий длительное (до 24 часов) высвобождение нитроглицерина с постоянной скоростью. По сравнению с мазями более удобны в применении. Предназначены для профилактики приступов стенокардии. Частота аппликаций устанавливается индивидуально.

Ф.в.: Nitropercuten-TTS, Nitroderm-TTS

### **Тринитролонг (Trinitrolong)**

Полимерные пленки, содержащие 1 или 2 мг нитроглицерина, предназначенные, в отличие от мазей и ТТС, для аппликации на слизистую полости рта, обычно десен.

Обеспечивает быстрое поступление нитроглицерина в кровь (и следовательно быстрое начало действия), а также длительное (до 3-4 часов) поддержание его действующей концентрации в организме. Таким образом тринитролонг сочетает в себе особенности фармакокинетики лекарственных форм нитроглицерина короткого действия (обеспечивающих быструю скорость наступления эффекта) и таблеток нитроглицерина пролонгированного действия, предназначенных для приема внутрь (обеспечивающих длительность действия), однако, в отличие от последних, при необходимости его действие может быть легко прекращено, удалив пластинку изо рта.

Применяется прежде всего с профилактическими целями при стенокардии, хотя, с учетом изложенных выше особенностей, может быть использован и для купирования приступов.

Сходной особенностями обладают **таблетки нитроглицерина для защечного применения, содержащие 2 и 5 мг нитроглицерина.**

Таблетку помещают на слизистую оболочку полости рта за щекой и держат, не проглатывая, до полного рассасывания. Действие проявляется через 3-5 минут и сохраняется 3-6 часов.

### **Таблетки нитроглицерина пролонгированного действия, предназначенные для приема внутрь**

Особым образом изготовленные таблетки, обеспечивающие равномерное дозированное высвобождение нитроглицерина в просвете кишечника, после их приема внутрь, что обеспечивает длительное сохранение антиангинального эффекта.

Обычно выпускаются в виде 2 форм: с меньшим содержанием нитроглицерина - «мите» и большим - «форте». Действие и тех, и других развивается постепенно, в течение 15-45 минут и сохраняется от 3-4 до 8 часов.

Предназначены главным образом для профилактики приступов стенокардии. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, обычно после еды.

Дозирование индивидуальное. Для профилактики развития толерантности, необходимо, при возможности, создание на протяжении суток так называемых «безнитратных окон» продолжительностью не менее 8-12 часов, что обычно достаточно для восстановления первоначальной чувствительности к нитратам

Ф.в: нитроглицерина пролонгированного табл. 6,5 и 8 мг, сустак (Sustac) 2,6 и 6,4 мг, сустонит (Sustonit) 6,5 и 15 мг, нитронг (Nitrong) 6,5 мг

### **Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate)**

Подобно нитроглицерину в организме в клетках эндотелия подвергается метаболизму с образованием NO.

Вызывает периферическую вазодилатацию с преимущественным расширением венозных сосудов. Уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, общее периферическое сопротивление току крови, снижает потребность миокарда в кислороде, оказывает коронарорасширяющее действие.

Начало действия при приеме под язык в виде сублингвальных и жевательных таблеток в течение 2-5 минут, при приеме внутрь капсул и таблеток короткого действия – через 15-40 минут, пролонгированных форм – 30 минут – 1 час. Продолжительность эффекта – 1-2 часа, 4-6 часов и 12 часов соответственно.

После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект проявляется через 30 сек. и продолжается от 15 минут до 2 часов.

Биодоступность при приеме внутрь не превышает 22% из-за выраженного пресистемного метаболизма. При длительном применении возможно развитие толерантности.

Применяется в качестве антиангинального средства, а также при острых проявлениях сердечной недостаточности.

Назначают под язык, внутрь, в виде внутривенных инфузий, а также наружно.

Нежелательные эффекты такие же как и для нитроглицерина.

#### **Лекарственные формы изосорбида динитрата**

- для сублингвального применения

**Аэросонит (Aerosonit)** – аэрозольный дозированный ингалятор, 300 разовых доз, 1,25 мг/1 доза

**Изокет (Isoket)** – аэрозольный дозированный ингалятор, 300 разовых доз, 1,25 мг/1 доза

**Изо Мак (Iso - Mack)** аэрозольный дозированный ингалятор, 200 разовых доз, 1,25 мг/1 доза

**Динитросорбилонг (Dinitrosorbilong)** пластинки по 20 и 40 мг для наклеивания на десну

- для приема внутрь короткого действия

**Нитросорбид (Nitrosorbid)** - таблетки, содержащие 5 и 10 мг

**Изодинит (Isodinit)** - таблетки, содержащие 10 мг

- для приема внутрь пролонгированного действия

**Изокет (Isoket)** - таблетки по 20, 40 и 60 мг и капсулы по 20 и 40 мг

**Изодинит (Isodinit)** - таблетки по 20 мг

- для внутривенной инфузии

**Изокет (Isoket)** раствор для инфузий 0,1% в ампулах по 10 мл

- для аппликаций на кожу

**Изокет (Isoket)** - мазь 10% - 50,0

#### **Изосорбида мононитрат (Isosorbide mononitrate)**

Является активным метаболитом изосорбида динитрата. В организме метаболизируется с образованием NO и оказывает сосудорасширяющее действие. Отличается от нитроглицерина и изосорбида динитрата высокой биодоступностью при приеме внутрь, приближающейся к 90-100%, а также имеет более продолжительный период полуэлиминации.

Используется в качестве антиангинального средства.

Выпускается в виде таблеток и капсул для приема внутрь короткого и пролонгированного действия.

Антиангинальный эффект после приема внутрь развивается в течение 30-45 минут и продолжается до 8-12 часов для лекарственных форм короткого действия и до 18 – 24 часов – для лекарственных форм пролонгированного действия.

Дозирование индивидуальное. Лекарственные формы короткого действия назначают 1-2 раза в сутки с интервалом между приемами не менее 6 часов, с пролонгированным действием-1 раз в сутки, утром или на ночь, в зависимости от времени возникновения приступов.

#### **Лекарственные формы изосорбида мононитрата**

**Изосорбида мононитрата таблетки (Isosorbide mononitrate)** по 20 и 40 мг короткого действия

**Моно мак (Mono max)** таблетки по 20 и 40 мг короткого действия и по 100 мг пролонгированного действия (депо)

**Моночинкве (Monocinque)** таблетки 40 мг короткого действия и 50 мг, 120 мг – пролонгированного действия (ретард)

**Эфокс 20 (Effox)** таблетки по 20 мг короткого действия и по 50 мг длительного действия (лонг)

#### **Нитратоподобные соединения**

##### **Молсидомин (Molsidomine, син. Sydnopharm)**

Производное сиднонимина. В процессе метаболизма в организме может высвобождать NO. В отличие от нитроглицерина образование оксида азота не требует участия донаторов SH- групп, с возникновением дефицита которых связывают развитие толерантности к нитратам при их непрерывном присутствии в крови.

Оказывает преимущественное влияние на емкостные сосуды. Уменьшает преднагрузку на сердце. Вызывает снижение давления в сосудах малого круга кровообращения. Уменьшает давление наполнения левого желудочка и напряжение стенки миокарда, что, как полагают, лежит в основе его антиангинального действия.

По активности уступает нитратам.

Используется в качестве антиангинального средства при непереносимости нитратов, а также в случае развития толерантности к ним.

Молсидомин хорошо всасывается из просвета ЖКТ. Биодоступность составляет около 60%. В крови находится в свободном состоянии. Метаболизируется в печени и при печеночной недостаточности может кумулировать

Действие после приема внутрь развивается в течение 20-30 минут и сохраняется на протяжении 6-8 часов, что позволяет назначать препарат 2-4 раза в сутки.

#### **Применение**

- для профилактики приступов стенокардии (внутри по 1-2 мг 2-4 раза в день после еды)
- для купирования приступов (под язык по 2 мг)

Н.Э.: гипотония, головная боль.

Ф.в.: табл. 0,002

##### **Натрия нитропруссид (Sodium nitroprusside, син. Nanipruss)**

Подобно нитроглицерину метаболизируется в организме с образованием NO и вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Расширяет артериальные и венозные сосуды. Вызывает уменьшение венозного возврата к сердцу и снижение периферического сопротивления току крови и, как следствие, понижение АД. Действие сильное, развивается быстро, но кратковременное, в связи с чем вводится в организм путем медленной внутривенной инфузии.

В отличие от нитроглицерина не вызывает развития толерантности, однако длительная (более 1-2 суток) непрерывная инфузия нежелательна, в связи с тем, что при метаболизме образуются цианид и тиоцианат, накопление которых может вызвать тяжелую интоксикацию и смерть.

#### **Применение**

- купирование гипертензивного криза (50 мг нитропруссид натрия растворенного в прилагаемом растворителе, разводится в 250-1000 мл 5% глюкозы и вводится путем внутривенной инфузии со скоростью 0,3-10 мкг/кг/минуту под контролем АД. Растворы крайне не устойчивы, особенно на свету, в связи с чем их следует предохранять от воздействия солнечного света и использовать в течение не более 4 часов с момента приготовления).
- создание управляемой гипотензии во время хирургических операций (путем в/в инфузии. Скорость подбирают индивидуально).

Н.Э.: гипотензия, головокружение, тошнота, рвота, повышение внутричерепного давления, головная боль, дезориентация, метаболический ацидоз, аритмия, атаксия,

синкопальное состояние. Помощь при отравлении цианидами – нитраты (амилнитрит, нитрит натрия), тиосульфат, метиленовая синь.

Ф.в.: порошок в ампулах 0,025 и 0,05.

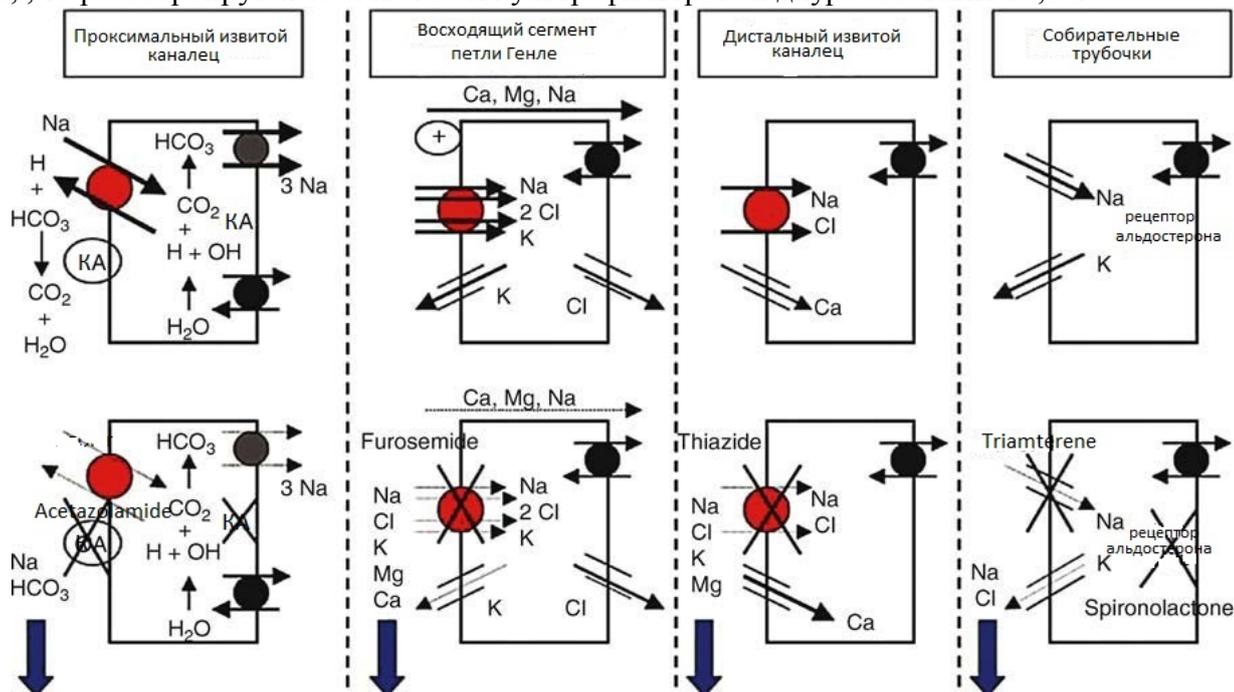
### ДИУРЕТИЧЕСКИЕ (МОЧЕГОННЫЕ) СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые при введении в организм увеличивают мочеобразование и уменьшают вследствие этого содержание жидкости в организме.

Механизм мочеобразования включает три основных процесса: клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию и секрецию.

В результате клубочковой фильтрации в почках за сутки у взрослых образуется до 180 л ультрафильтрата, близкого по составу к плазме крови, исключая белки. По мере продвижения по канальцам почти 99% этой первичной мочи реабсорбируется обратно в кровь так что, без учета вклада секреции, которым можно пренебречь, поскольку он не превышает 0,1%, в итоге образуется около 1,8 л мочи.

Вещества, которые используются в настоящее время в качестве мочегонных, изменяют главным образом процесс реабсорбции. Это наиболее эффективный путь увеличения диуреза. Так, если увеличить фильтрацию на 10%, то есть 180 л + (180 × 0,01) образуется 198 л первичной мочи, 99% которой реабсорбируется. В итоге диурез составит 1,98 л, то есть увеличится всего на 180 мл. Если же подавить реабсорбцию на 10%, то реабсорбируется 89% из 180 мл ультрафильтрата и диурез составит 19,8 л.



Классификация мочегонных средств

Различают следующие группы диуретиков

- Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид)
- Петлевые диуретики (фуросемид, торсемид, кислота этакриновая)
- Тиазиды и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, циклометиазид, оксодолин, хлорталидон, индапамид)
- Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен)
- Осмотические диуретики (маннитол)

Диуретические средства, увеличивающие объем отделяемой мочи за счет первичного воздействия на реабсорбцию солей и лишь вследствие этого вторично нарушающие реабсорбцию воды иногда называют салуретиками.

Характеристика фармакологических свойств основных представителей

#### Ацетазоламид (Acetasolamide, Diacarb)

Ингибитор карбоангидразы. Действует в области проксимальных канальцев.

Карбоангидраза – это фермент, катализирующий гидратацию  $\text{CO}_2$  (карбоангидраза II типа) и регидратацию  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (карбоангидраза IV типа).

В проксимальных канальцах реабсорбция ионов натрия осуществляется в обмен на протоны. Источником протонов служит  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , образующаяся в клетках эпителия канальцев с участием внутриклеточной карбоангидразы.

Протоны в просвете почечного канальца взаимодействуют с гидрокарбонатом. Образующаяся  $\text{H}_2\text{CO}_3$  подвергается регидратации (процесс катализируется карбоангидразой IV типа на люминальной мембране) и образующийся  $\text{CO}_2$  диффундирует внутрь клеток, где подвергается гидратации с образованием  $\text{H}_2\text{CO}_3$  и цикл повторяется снова.  $\text{H}^+$  обменивается на  $\text{Na}^+$ , гидрокарбонат диффундирует в кровь.

Ацетазоламид, ингибируя карбоангидразу и предотвращая, таким образом появление протонов в клетках почечного эпителия, нарушает реабсорбцию ионов  $\text{Na}^+$ .

Ионы  $\text{Na}^+$ , оставаясь в первичной моче, повышают осмотическое давление в просвете канальца, что задерживает реабсорбцию соответствующего количества воды.

Повышение концентрации ионов  $\text{Na}^+$  в моче стимулирует усиление его обмена в дистальных отделах нефрона на ионы  $\text{K}^+$ , так что усиливается выведение калия из организма.

Активность невысокая. Ацетазоламид действует в начальных отделах нефрона. Реабсорбция основного количества реабсорбируемого натрия происходит дистальнее.

Длительность действия до 10 часов.

Электролитный баланс:

В моче повышаются содержание воды, ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^{2-}$  и рН

В крови развивается ацидоз и снижается содержание ионов  $\text{K}^+$ .

Применение. В качестве самостоятельного мочегонного средства используется редко. Иногда его применяют в сочетании с диуретиками, вызывающими алкалоз, особенно при использовании последних в повышенных дозах. Это позволяет добиться коррекции кислотно-щелочного равновесия в организме, а также несколько усилить диуретический эффект.

Назначают ацетазоламид внутрь в дозах 250 мг 1–4 раза в день

К другим показаниям к назначению ацетазоламида относятся лечение глаукомы, профилактика острой горной болезни и вспомогательная терапия эпилепсии. Применение ацетазоламида по этим показаниям основано на следующем. Карбоангидразный механизм, описанный выше, функционирует и в других органах, в том числе в цилиарном теле глаза, сосудистых сплетениях головного мозга. Блокада карбоангидразы указанной локализации приводит к угнетению образования внутриглазной жидкости, ликвора, а также вызывает понижение рН мозговой ткани, что, как полагают, лежит в основе повышения устойчивости головного мозга к факторам, провоцирующим судороги.

Н.Э.: ацидоз, нефролитиаз (в щелочной моче соли кальция легко кристаллизуются и выпадают в осадок), парестезии.

Не следует использовать ацетазоламид при циррозе печени, так как ощелачивание мочи вызывает угнетение реабсорбции ионов  $\text{NH}_4^+$  и повышение вследствие этого его содержания в крови, что будет способствовать развитию печеночной энцефалопатии.

Ф.в.: таблетки 0,25

### **Фуросемид (Furosemid, син. Lasix)**

Производное сульфмоилантраниловой кислоты.

Петлевой диуретик.

Действует в восходящем отделе петли Генле. Нарушает сочетанный транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  котранспортер) через люминальную мембрану эпителия и подавляет таким образом реабсорбцию этих ионов, а также 2-х валентных катионов в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.

Это приводит к повышению осмотического давления в просвете почечного канальца, что задерживает реабсорбцию соответствующих количеств воды и сопровождается увеличением диуреза.

Действие развивается быстро в течение 3-5 минут при внутривенном введении и сохраняется от 1,5-2 часов до 3-6 часов. Объем мочи может при этом увеличиться до 10 л в сутки.

Диуретический эффект проявляется даже при выраженном нарушении функций почек при минимальных значениях клубочковой фильтрации (5-10 мл/мин).

Повышение содержания  $\text{Na}^+$  в моче стимулирует его обмен в дистальных отделах нефрона на ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ , что может явиться причиной гипокалиемии и алкалоза в организме.

Электролитный баланс:

В моче увеличивается содержание  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$

В организме развивается алкалоз, снижается содержание  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , повышается уровень мочевой кислоты.

Нарушение экскреции мочевой кислоты связано, как полагают, с тем, что фуросемид, будучи слабой кислотой, экскретируется в мочу, используя те же транспортные механизмы, общие для органических кислот, что и ураты.

Применение

В расчете на мочегонное действие:

- для уменьшения отеков при сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени
- для купирования гипертонического криза
- для лечения отека легких, мозга
- для форсированного диуреза при острых отравлениях

Фуросемид может быть использован для лечения гиперкальциемии, гиперкалиемии, а также интоксикации солями йода, брома, фтора.

Назначают внутривенно, внутримышечно и внутрь. Пероральное введение фуросемида также эффективно, как и парентеральное, однако следует учитывать значительную вариабельность эффекта из-за значительной (от 11% до 90%) вариабельности биодоступности.

Дозирование индивидуальное. Рекомендуются дозы могут составлять от 40 до 240 мг в сутки, при резистентных отеках до 800-1000 мг.

Нежелательные эффекты: алкалоз, гипокалиемия, ототоксическое действие, гиперурикемия и провокация скрытой подагры, обезвоживание, аллергия, в том числе перекрестная с лекарственными веществами, содержащими сульфаниламидную группу.

Ф.в.: таблетки по 0,02, 1% раствор в ампулах по 2 мл.

#### **Торсемид (Torsemide, син. Demadex)**

Близок по структуре и фармакологическим свойствам к фуросемиду. Отличается:

- меньшей вариабельностью биодоступности при приеме внутрь
- более медленным развитием, но большей продолжительностью мочегонного эффекта
- более высокой активностью (в 3 раза)

Применяется как мочегонное средство при отеках, а также для купирования гипертонических кризов и планового лечения артериальной гипертензии.

Ф.в.: таблетки по 0,0025, 0,005, 0,01, 0,02 и 0,1, раствор в ампулах 1% 1 и 2 мл.

#### **Этакриновая кислота (Etacrynic acid, син. Uregit)**

Производное дихлорфенилуксусной кислоты.

По механизму и характеру действия сходна с фуросемидом и используется по тем же показаниям, что и он. Отличается:

- по активности уступает фуросемиду и действует менее продолжительно

- оказывает раздражающее действие на ткани, в связи с чем, при приеме внутрь, часто вызывает язвенное поражение желудочно-кишечного тракта и диарею, а при внутривенном введении – флебиты. Внутримышечное и подкожное введение недопустимо
- из всех петлевых диуретиков обладает наибольшей ототоксичностью
- не содержит сульфаниламидной группировки, в связи с чем можно использовать у пациентов с аллергией на сульфаниламиды и пероральные гипогликемические средства, производные сульфонилмочевины.

Назначают внутрь по 50-200 мг в сутки, обычно утром после еды.

Действие развивается быстро в течение 30 минут и продолжается после однократного введения до 9 часов.

Н.Э.: переносится хуже чем фуросемид. Возможно появление головокружения, слабости, диспепсических расстройств, снижение слуха, при длительном применении - гипокалиемия и алкалоз

Ф.в.: таблетки по 0,05.

### **Гидрохлортиазид (Hydrochlorthiazide, син. Hypotiazide)**

Диуретическое средство из группы тиазидов.

Нарушает транспорт ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  через люминальную мембрану эпителия и подавляет таким образом их реабсорбцию в дистальном извитом канальце нефрона, что приводит к повышению осмотического давления канальцевой мочи и удерживает воду в просвете канальца.

Вызывает увеличение диуреза и усиливает выведение из организма ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , воды, а также, сходно с упомянутыми выше диуретиками, задерживает выведение мочевой кислоты. В отличие от петлевых диуретиков, гидрохлортиазид уменьшает выведение с мочой ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

По активности гидрохлортиазид, уступает петлевым диуретикам. Это связано с тем, что в дистальных канальцах нефрона реабсорбция ионов натрия значительно менее выражена, чем в области петли Генле (не превышает 8–9% всего реабсорбируемого натрия). Однако преимуществом тиазидов является значительно более продолжительное действие. Мочегонный эффект гидрохлортиазида после однократного введения сохраняется в течение 10–12 часов.

Электролитный баланс:

В моче увеличивается содержание ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCO}_3^{2-}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$

В организме уменьшается содержание воды, повышается ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , мочевой кислоты, снижается  $\text{Mg}^{2+}$  и развивается алкалоз.

Другие эффекты:

- гипотензивный. Гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики эффективно снижают АД. Особенно сильно гипотензивное действие тиазидов проявляется у пожилых людей. Лечебный эффект развивается в течение 2 – 4 недель регулярного приема и связан, как полагают, не столько с уменьшением объема циркулирующей крови, сколько с нарушением поступления ионов  $\text{Na}^+$ , хлоридов и воды в клетки эндотелия и гладких мышц сосудистой стенки, что сопровождается уменьшением набухания эндотелия и снижением чувствительности сосудов к действию сосудосуживающих факторов.
- Понижение внутриглазного давления

Применение

- В качестве мочегонного средства при отеках различной этиологии, особенно на фоне застойной сердечной недостаточности
- Лечение артериальной гипертензии

- Лечение несахарного диабета (дихлортиазид повышает чувствительность  $V_2$  рецепторов эпителия почечных канальцев к действию антидиуретического гормона)
- Лечение нефролитиаза при наличии оксалатных или фосфатных кальциевых камней (1/3 всех случаев мочекаменной болезни).

Назначают внутрь. Рекомендуемые дозы составляют от 12,5 до 100 мг в день, обычно в 1 или 2 приема.

Н.Э.: сходные с таковыми петлевых диуретиков (гипокалиемия, гиперурикемия, алкалоз), а также нарушение толерантности к глюкозе, гиперкальциемия, повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности.

Ф.в.: таблетки по 0,025 и 0,1.

#### **Циклопентазид (Cyclopentiazide, син. Cyclomethiazid)**

Является тиазидным диуретиком.

По сравнению с гидрохлортиазидом приблизительно в 50 раз более активен, если судить по величине используемых доз, но менее эффективен и уступает ему по выраженности мочегонного эффекта на 15-20%. Действие после однократного приема сохраняется в течение 12-18 часов.

Применяется по тем же показаниям, что и гидрохлортиазид. Обычные дозы составляют 0,25-1 мг в сутки.

Ф.в.: таблетки по 0,0005

#### **Хлорталидон (Chlortalidone, син. Oxodoline)**

Является тиазидоподобным диуретиком. Несмотря на некоторое различие в структуре действует сходно с гидрохлортиазидом.

Отличается от последнего, несколько более высокой активностью, более выраженным влиянием на активность карбоангидразы. Однако наиболее существенное отличие – это продолжительность действия. Хлорталидон является диуретиком сверхдлительного действия: мочегонный эффект после его однократного приема сохраняется от 24 до 72 часов.

Применяется главным образом для лечения артериальной гипертензии.

Назначают внутрь по 25 – 100 мг 1 раз в сутки.

Ф.в.: таблетки по 0,025, 0,05 и 0,1.

#### **Индапамид (Indapamide, син. Arifon)**

Относится к тиазидоподобным диуретикам второго поколения.

Отличается более выраженным гипотензивным действием, что связывают с наличием прямого сосудорасширяющего действия. Влияние на ионный баланс в организме выражено слабее.

Применяется для лечения артериальной гипертензии. Эффект развивается постепенно, в течение нескольких недель.

Назначают в дозе 1,25 мг в сутки, при необходимости спустя месяц дозу можно повысить до 2,5 мг.

Ф.в.: таблетки и капсулы по 0,0025 и таблетки с замедленным высвобождением по 0,00125.

#### **Спиронолактон (Spironolactone, син. Verospirone)**

Антагонист альдостерона. Синтетическое стероидное соединение.

Действует в области собирательных трубочек. В этом отделе нефрона реабсорбция ионов  $Na^+$  регулируется гормоном коры надпочечников альдостероном. Альдостерон проникает в эпителий почечных канальцев, связывается внутри с цитозольными рецепторами и диффундирует в ядро, где меняет работу генома таким образом, что образуются белки-переносчики для ионов  $Na^+$ . Ионы  $Na^+$  реабсорбируются, а вместо их в мочу секретируются ионы  $K^+$ .

Спиронолактон сходен по структуре с альдостероном. Он связывается с теми же рецепторами, что и альдостерон и препятствует таким образом его влиянию на геном. В итоге нарушается реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$  и уменьшается секреция  $\text{K}^+$ . Иона  $\text{Na}^+$ , оставаясь в просвете канальца, задерживают реабсорбцию воды, что приводит к увеличению диуреза.

Активность невысокая. Действие развивается постепенно, в течение 3 – 5 дней (по мере истощения имеющихся переносчиков), но сохраняется длительное время после отмены (по мере восстановления числа упомянутых переносчиков).

Показания к применению:

- Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона), обусловленный наличием гормонпродуцирующей опухоли коры надпочечников (внутри по 100–400 мг в сутки)
- Отеки при сердечной недостаточности, циррозе печени, болезни почек (внутри по 50-200 мг в сутки) в сочетании с петлевыми и тиазидными диуретиками
- Гипертензия, гипокалиемия (50-100 мг/сутки)

Н.Э.: гиперкалиемия, ацидоз, гинекомастия и снижение либидо из-за антагонизма с андрогенами.

Ф.в.: таблетки по 0,025 и 0,1.

### **Триамтерен (Triamterene, син. Pterofen)**

Является производным птеридина. Относится к калийсберегающим диуретикам.

При введении в организм секретуруется в мочу, поступает в собирательные трубочки и блокирует натриевые каналы. Прекращается абсорбция ионов  $\text{Na}^+$ , они остаются в просвете канальца и нейтрализуют избыточный отрицательный заряд мембран эпителия, обращенных в просвет канальца. В итоге снижается электрохимический градиент и не возникает условий для секреции ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  в мочу и выведение этих ионов из организма понижается.

Электролитный баланс

В моче повышается содержание ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и воды

В организме увеличивается концентрация  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ .

По активности уступает петлевым и тиазидным диуретикам, поскольку в собирательных трубочках количество реабсорбируемого натрия невелико (не превышает 2%).

Действие развивается после однократного приема в течение 2 часов и сохраняется около 8 часов.

Применяют для лечения отеков при сердечной недостаточности, циррозе печени, болезнях почек в сочетании с мочегонными, вызывающими гипокалиемию

Назначают внутри по 50-200 мг в сутки.

Н.Э.: гиперкалиемия, угнетение фолатредуктазы из-за структурного сходства с фолиевой кислотой и развитие вследствие этого симптомов дефицита фолатов (появление макроцитарная анемия), кристаллурия.

Ф.в.: капс. 0,05

### **Маннитол (Mannitol, син. Mannit)**

Осмотически действующий диуретик.

При внутривенном введении попадает в общий кровоток. Из сосудистого русла практически не выходит в ткани, так как практически не проходит через гистогематический барьер.

Оставаясь в крови, повышает в ней осмотическое давление, что заставляет воду из тканей диффундировать в сосуды. Это действие называют дегидратирующим.

Далее маннитол фильтруется в почечных клубочках, проникает в просвет почечных канальцев, но не реабсорбируется и задерживается в первичной моче. Повышает осмотическое давление теперь уже в моче и задерживает, вследствие этого, реабсорбцию

соответствующих количеств воды и вторично задерживается реабсорбция  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $H^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^{2-}$ . Увеличивается диурез.

По активности уступает петлевым диуретикам. Действие развивается быстро через 15 – 20 минут и сохраняется в течение 4 – 5 часов.

Применение

- Для поддержания клубочковой фильтрации и образования мочи при угрозе развития острой почечной недостаточности (внутривенно по 500-1000 мг в сутки)
- Лечение острого приступа глаукомы. Повышая осмотическое давление крови маннитол будет способствовать оттоку внутриглазной жидкости (внутривенно 1,0-1,5 г/кг в течение часа)
- Лечение отека мозга

Н.Э.: дегидратация, жажда, понижение артериального давления, непосредственно после введения увеличение объема циркулирующей крови и усугубление в связи с этим проявлений сердечной недостаточности.

Ф.в.: 15% р-р для инъекций во флак. по 200 и 400 мл, порошок для инъекций во флак. по 30,0

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Различают 2 группы лекарственных средств, которые предназначены для коррекции аппетита:

- Средства, повышающие аппетит (горечи, например настойка полыни)
- Средства, понижающие аппетит или анорексигенные (амфепрамон, мазиндол, сибутрамин).

#### Настойка полыни (Tinctura Absinthii)

Настойка (1:5) на 70% спирте многолетнего растения полыни горькой (*Artemisia absinthii*).

Содержащиеся в настойке вещества, прежде всего гликозиды абсинтин и анабсинтин, обладают сильным горьким вкусом. Раздражая вкусовые рецепторы языка, они рефлекторным путем вызывают повышение аппетита, усиление секреции желудочного сока и, таким образом, улучшение пищеварения.

Назначают внутрь по 15-20 капель с небольшим количеством воды 3 раза в день за 15-30 минут до еды.

Ф.в.: флак. по 25 мл.

#### Амфепрамон (Amfepramone, син. Phepranone)

Производное фенилалкиламина.

Близок по структуре к психостимулирующему средству амфетамину и, подобно ему, проявляет анорексигенные свойства.

Является непрямым симпатомиметиком: усиливает высвобождение и обратный нейрональный захват норэпинефрина и дофамина. Усиление влияния этих биогенных аминов в ЦНС приводит, как полагают, к активации центра насыщения, что вызывает угнетение центра голода и сопровождается подавлением аппетита.

Оказывает более сильное и избирательное действие на аппетит по сравнению с таковым амфетамина. Стимулирующее влияние на ЦНС и симпатомиметическое действие на периферии выражены в меньшей степени, чем у амфетамина.

Может быть использован в качестве анорексигенного средства для облегчения переносимости низкокалорийной диеты при лечении экзогенного (алиментарного) ожирения.

Рекомендуемые дозы внутрь по 25-50 мг (1-2 табл.) 2-3 раза в день за полчаса или час до еды, желательно, в связи со стимулирующим действием на ЦНС, не позже, чем за

4 часа до сна, а лучше в первую половину дня. При хорошей переносимости дозу можно повысить до 200 мг.

Н.Э.: ложное ощущение хорошего самочувствия, эйфория, раздражительность, бессонница, сухость во рту (и, в связи с этим, повышение риска кариеса, заболеваний околозубных тканей, кандидоза полости рта и других осложнений), повышение АД, аллергические реакции, синдром отмены (депрессия, тошнота или рвота, спазмы или боли в желудке, тремор, нарушения сна с кошмарными сновидениями, необычная усталость или слабость), при передозировке – спазмы в животе, аритмия, тяжелая диарея, тахипное, гиперпирексия, агрессивность, галлюцинации, гипертензия, сменяющаяся гипотензией, судороги и кома.

Ф.в.: табл. 0,025.

### **Хлорфентерамин гидрохлорид (Chlorphenteramine hydrochloride, син. Desopimон)**

Сходен по структуре и механизму действия с амфепрамоном. Подобно ему оказывает анорексигенное действие, не вызывая, в отличие от амфетамина, выраженного возбуждения ЦНС и лишь незначительно повышая АД.

Предложен в качестве анорексигенного средства в комплексной программе лечения экзогенного (алиментарного) ожирения, а также для ослабления чувства голода у лиц, находящихся на низкокалорийной диете.

Назначают внутрь по 25 мг (1 табл.) 1-3 раза в день во время еды.

Н.Э.: сходные с таковыми амфепрамона.

Ф.в.: табл. 0,025.

### **Мазиндол (Masindol, син. Terenac)**

По химической структуре отличается от амфепрамона и хлорфентерамин, но по действию близок к ним.

Оказывает анорексигенное действие и облегчает тем самым переносимость низкокалорийной диеты.

В качестве анорексигенного средства назначают внутрь по 0,5-1 мг 1-2 раза в день во время еды, желательнее, как и предыдущие средства, в первую половину дня. Макс. сут. доза 3 мг.

Н.Э.: сухость во рту, тошнота, головная боль, нарушения сна, повышение АД, задержка мочеиспускания, аллергические реакции и другие симптомы, характерные для анорексигенных средств, проявляющих симпатомиметические свойства.

Ф.в.: табл. 0,001.

### **Сибутрамин (Sibutramine, син. Meridia)**

По химической структуре сходен с антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина, флуоксетином и подобно ему обладает выраженными анорексигенными свойствами.

Назначают внутрь по 5 мг 2-3 раза в день.

Ф.в.: капс. по 0,01 и 0,015.

## **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

### **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА**

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение кислотообразующей функции желудка.

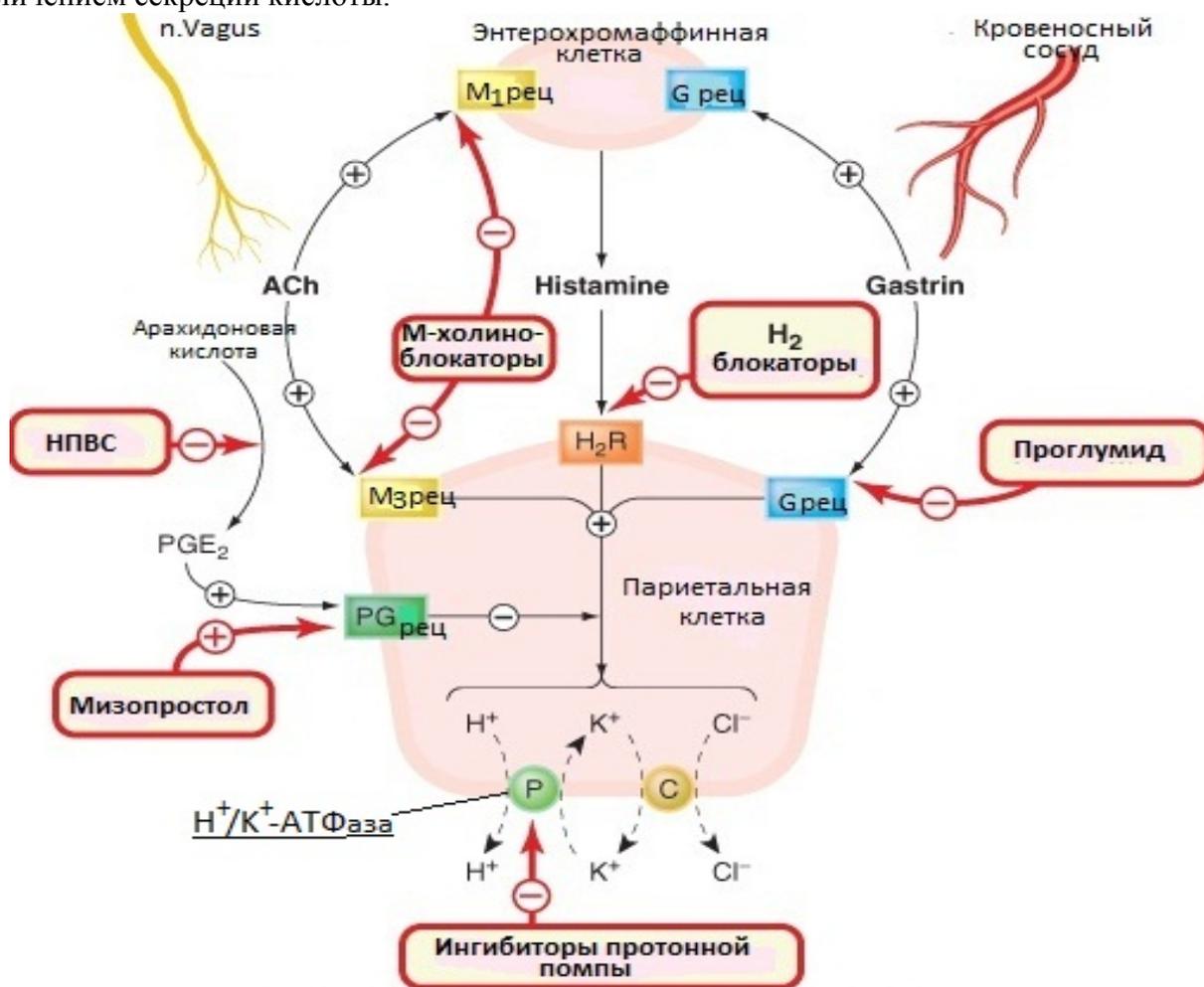
Ключевая роль в секреции соляной кислоты в желудке, как полагают, принадлежит гистамину.

Источником гистамина являются энтерохромаффинные (или паракринные) клетки.

Паракринные клетки имеют м-холинорецепторы и рецепторы для гастрина и секретируют гистамин в ответ на возбуждение этих рецепторов.

Выделяющийся гистамин, стимулирует  $H_2$  гистаминовые рецепторы париетальных (обкладочных) клеток, что приводит к повышению активности аденилатциклазы, увеличению внутриклеточного содержания цАМФ и, в итоге, к активации  $H^+/K^+$  АТФазы. Этот белок-фермент, встроенный в мембраны париетальных клеток, обращенные в просвет секреторных канальцев и таким образом в просвет желудка, катализирует обмен внутриклеточных протонов  $H^+$  на внеклеточные ионы  $K^+$ . В результате в просвете канальцев аккумулируется 0,1 N HCl.

Париетальные клетки также имеют рецепторы для гастрина и ацетилхолина. Активация гастриновых рецепторов париетальных клеток самостоятельного значения по-видимому не имеет. Холинергические же влияния приводят к повышению уровня ионизированного  $Ca^{2+}$  в цитозоле, что сопровождается активацией  $H^+/K^+$  АТФазы и увеличением секреции кислоты.



Стимулы, вызывающие повышение желудочной секреции кислоты, активируют также секрецию добавочными клетками слизи и бикарбонатов, предохраняющих слизистую желудка от повреждения.

Ферменты, содержащиеся в желудочном соке (пепсин), продуцируются главными клетками слизистой желудка.

## СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА ИЛИ ПРОМОТОРЫ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ

### Гистамин (Histamine)

Биогенный амин, обнаруженный в разных клетках и тканях. Участвует в регуляции многих функций в организме.

Оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами –  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ .

Является естественным стимулятором желудочной секреции. Стимулирует  $H_2$  рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка, что вызывает повышение активности аденилатциклазы и увеличение содержания внутриклеточного цАМФ. Это приводит к активации «протонной помпы» ( $H^+/K^+$  АТФазы) и усилению образования  $HCl$ , что может быть использовано для исследования кислотообразующей функции желудка (п/к по 1 мг). Однако, из-за возможного развития коллапса и бронхоспазма, по таким показаниям в настоящее время применяется редко.

Ф.в.: 0,1% р-р в амп. по 1 мл (1 мг в амп.).

#### **Пентагастрин (Pentagastrin, син. Acignost)**

Синтетический пентапептид – аналог гастрина.

Стимулирует желудочную секрецию  $HCl$ , пепсина и внутреннего фактора Кастла.

Оказывает также стимулирующее влияние на секрецию панкреатического сока и усиливает моторику желудочно-кишечного тракта, расслабляет сфинктер Одди, но повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, привратника и задерживает эвакуацию содержимого желудка.

Действует быстро (в течение 10 минут), но кратковременно (не более 60–80 минут) и используется только для диагностических процедур, как средство для определения кислотообразующей функции желудка.

Назначают подкожно в дозе 6 мкг/кг. После инъекции в течение часа отбирают 4 пробы желудочного сока с 15 минутными интервалами (или 6 проб с 10 минутными промежутками) и исследуют их для определения стимулированной продукции кислоты.

Превышение рекомендуемой дозы может, наоборот, вызвать угнетение секреции кислоты в желудке.

Н.Э.: тошнота, позывы к дефекации, гиперемия лица, тела, тахикардия, головокружение.

Ф.в.: 0,025% р-р в амп. по 2 мл (500 мкг в амп.).

#### **Таблетки «Лимонтар» (Tabulettae «Limontar»)**

Таблетки, содержащие янтарную (0,2) и лимонную (0,05) кислоты.

При приеме внутрь лимонтар усиливает и стимулирует секрецию желудочного сока и кислотообразующую функцию в желудке.

Применяется в качестве диагностического средства для исследования желудочной секреции у взрослых.

Назначают внутрь натощак по 1 таблетке, предварительно растворив ее в 10-15 мл воды.

Ф.в.: табл. по 0,25.

#### **Плантаглюцид (Plantaglucidum)**

Лекарственное средство из листьев подорожника.

Содержащиеся в плантаглюциде горечи, стимулируют секрецию  $HCl$ , а полисахариды, при растворении в воде, образуют слизи, оказывающие обволакивающее действие.

Применяют с лечебными целями при гипо- и анацидных гастритах, а также других состояний, требующих повышения кислотности желудочного сока.

Назначают по 1,0-2,0 (1 чайной ложке гранул), предварительно смешав их с водой (1/4 стакана), 2-3 раза в день за 20-30 минут до еды.

Ф.в.: гранулы во флак. по 50,0.

### **СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

#### **Пепсин (Pepsin)**

Протеолитический фермент. Вырабатывается главными клетками слизистой оболочки желудка в неактивной форме, как профермент, который в кислом содержимом желудка превращается в активную протеазу – пепсин.

Катализирует гидролиз пептидных связей и расщепляет до олигопептидов практически все природные белки.

Действует только в кислой среде (при pH выше 5,0 инактивируется).

Получают из слизистой оболочки желудка свиней или натурального желудочного сока.

Применяют как средство заместительной терапии при расстройствах пищеварения, обусловленных прежде всего дефицитом пищеварительных ферментов желудка, гипо- и ацидных состояниях.

Назначают внутрь по 0,2-0,5 2-3 раза в день перед или во время еды. Для предотвращения инактивации рекомендуют принимать в 1-3% растворе кислоты хлористоводородной.

Ф.в.: порошок.

#### **Таблетки «Ацидин-пепсин» (Tabulettae «Acidin-Pepsin»)**

Содержат 1 часть пепсина и 4 части бетаина глицина гидрохлорида.

Бетаины – это полностью метилированные аминокислоты. В данном случае это глицин.

При приеме внутрь, в желудке бетаин глицина гидрохлорид гидролизуется и освобождает свободную соляную кислоту, создающую среду для проявления протеолитической активности пепсина.

Применяется при гипо- и ацидных состояниях, диспепсии.

Назначают по 0,5 3-4 раза в день, во время или после еды, предварительно растворив таблетку в 1/2 стакане воды.

Ф.в.: табл. по 0,5 и 0,25.

#### **Кислота хлористоводородная разведенная (Acidum hydrochloricum dilutum)**

8,2-8,4% раствор соляной кислоты в воде.

Способствует превращению пепсиногена в пепсин и предотвращает инактивацию последнего в просвете желудка.

Восстанавливает  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$ , что является необходимым условием его усвоения.

Применяют с заместительными целями при недостаточности секреторной функции желудка.

Назначают внутрь по 10-15 капель в 1/2-1/4 стакана воды до или во время еды 2-4 раза в день.

Во избежание повреждения эмали зубов, рекомендуют пить через соломинку.

Ф.в.: флак.

### **СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА**

#### **Блокаторы гистаминовых $H_2$ рецепторов**

- Циметидин
- Ранитидин
- Фамотидин

Являются химически измененными аналогами гистамина и конкурентно ингибируют взаимодействие гистамина с  $H_2$  рецепторами.

Это проявляется снижением желудочной секреции соляной кислоты и общего объема желудочного сока. В меньшей степени уменьшается выработка пепсина и внутреннего фактора Кастла.

Блокаторы  $H_2$  рецепторов тормозят ночную секрецию кислоты, ее секрецию натошак (базальную), а также стимулированную приемом пищи (постпрандиальную) или лекарств.

Хотя  $H_2$  рецепторы имеются в различных органах, включая гладкую мускулатуру сосудов и бронхов, влияние антагонистов  $H_2$  рецепторов на другие функции в организме, кроме желудочной секреции, выражено слабо.

Антагонисты  $H_2$  рецепторов также мало или совсем не влияют на  $H_1$  рецепторы к гистамину и рецепторы к другим физиологически активным веществам.

В качестве средств, угнетающих желудочную секрецию, блокаторы гистаминовых  $H_2$  рецепторов могут быть использованы

- с лечебными и профилактическими целями:
  - при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
  - других гиперсекреторных состояний желудка (синдром Золингера-Эллисона, системный мастоцитоз, полиэндокринный аденоматоз)
  - гастроэзофагеальном рефлюксе
- с профилактическими целями:
  - для предупреждения повреждений слизистой оболочки ЖКТ и образования пептических язв, обусловленных стрессом, особенно у лежачих пациентов в отделениях интенсивной терапии
  - для подавления желудочной секреции у пациентов во время оперативного вмешательства (профилактика аспирационной пневмонии).

Антагонисты  $H_2$  рецепторов обычно хорошо переносятся больными и побочные эффекты при их применении возникают редко, в основном при применении лекарственных средств первой генерации (циметидин).

Во всех случаях более или менее длительной терапии (кроме случаев развития аллергических реакций) резко прекращать прием блокаторов  $H_2$  рецепторов не следует из-за высокого риска возникновения синдрома рикошета – резкого и выраженного подъема желудочной секреции.

Хотя тератогенного действия и неблагоприятного влияния  $H_2$  блокаторов на рост и развитие не описано, их применение во время беременности или грудного вскармливания нежелательно.

Обычно  $H_2$  блокаторы назначаются внутрь, но для достижения быстрого эффекта они могут вводиться внутривенно.

### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

#### **Циметидин (Cimetidin, син. Nystodyl, Tagamet)**

Производное имидазола.

Один из первых из внедренных в 1970-е годы в клиническую практику блокаторов гистаминовых  $H_2$  рецепторов.

Нарушает взаимодействие гистамина с  $H_2$  рецепторами и подавляет ночную секрецию кислоты, ее секрецию натощак (слабее), а также после приема пищи и лекарств.

Понижает активность микросомальных ферментов печени, в том числе и тех, которые принимают участие в метаболизме лекарств.

Связывается с рецепторами к дигидротестостерону и обладает антиандрогенными свойствами.

Увеличивает содержание пролактина в крови.

Применение

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
  - с лечебными целями – внутрь по 200 (400) мг 4 раза в сутки во время еды и перед сном, или по 400 (800) мг 2 раза в сутки утром и перед сном, или 800 мг перед сном. Последнее столь же эффективно как и предыдущие, но в большей степени способствует приверженности больных к лечению
  - с профилактическими целями – внутрь по 200 мг (в половинной от лечебной дозы) 2 раза в сутки утром и перед сном, или 400 мг на ночь
- изжога – внутрь по 200 мг с водой, при необходимости повторно через 24 часа

- синдром Золлингера-Эллисона – внутрь по 200 мг 4 раза в сутки во время еды и перед сном
- гастроэзофагеальный рефлюкс – внутрь по 800-1600 мг в сутки.

Максимально назначаемые дозы для взрослых – до 2,4 грамм в сутки.

Максимальное угнетение секреции развивается в течение 1-2 часов, продолжительность эффекта после однократного приема – 4-8 часов.

Циметидин быстро и относительно полно всасывается из ЖКТ, однако биодоступность переменчива и составляет 30-80%.

Метаболизируется в печени. Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводятся из организма в основном с мочей. Экскретируясь в мочу, циметидин может снижать почечный клиренс слабых оснований.

#### Нежелательные эффекты.

Наиболее часто (у 1-3% пациентов) встречаются диарея, головокружение, сонливость, головная боль, сыпь.

Реже, но более серьезными побочными эффектами являются:

- со стороны ЦНС – спутанность сознания, бессвязная речь, делирий, особенно у пожилых людей
- со стороны эндокринной системы – гинекомастия у мужчин и галакторея у женщин, снижение содержания сперматозоидов в эякуляте и импотенция при длительном (более 8 недель) использовании в больших дозах
- со стороны крови – гранулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, вплоть до апластической анемии
- гепатотоксичность

Ф.в.: табл. 0,2, 0,4.

#### Ранитидин (Ranitidine, син. Zantac, Rantac)

Также, как и циметидин, является химически измененным аналогом гистамина, содержащий однако в структуре своей молекулы не имидазольное, а фурановое ядро.

Нарушает взаимодействие гистамина с  $H_2$  рецепторами и снижает секрецию соляной кислоты и уменьшает общий объем желудочного сока.

Сходно с циметидином, оказывает ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, которое, однако, выражено слабее.

Антиандрогенными свойствами, в отличие от циметидина, не обладает.

#### Применение

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
  - в стадии обострения – внутрь по 150 мг 2 раза в сутки
  - для профилактики рецидивов – внутрь по 150 мг перед сном
- синдром Золлингера-Эллисона – внутрь по 150 мг 2 раза в сутки, при необходимости суточную дозу повышают иногда до 6,0.
- гастроэзофагеальный рефлюкс – внутрь по 150 мг 2 раза в сутки

Во всех случаях, при необходимости, лечение можно начинать с парентерального введения (в/в или в/мыш.) – по 50 мг каждые 6–8 часов. Макс. сут. доза – 400 мг.

Угнетение секреции достигает своего максимума после однократного приема внутрь в течение 1-3 часов и сохраняется до 13 часов.

Биодоступность ранитидина при приеме внутрь составляет 50-88%. Связывание с белками плазмы низкое (15-20%).

Биотрансформация в печени. Экскретируется в основном в мочу и сходно с циметидином может подавлять экскрецию слабых оснований.

Н.Э.: диспепсические расстройства, реже – нарушения функций печени, аллергические реакции, при быстром внутривенном введении – брадикардия, аритмия, гипотензия, при внезапной отмене – синдром рикошета.

Ф.в.: табл. 0,15 и 0,3, 1% р-р для инъекций в амп. по 5 мл и 10% в амп по 2 мл.

### **Фамотидин (Famotidine, син. Quamatel, Ulfamid, Famonit, Famotel)**

Производное нитротиазола, близкое по структуре с ранитидином и сходное с ним по действию: конкурентно ингибирует взаимодействие гистамина с  $H_2$  рецепторами и понижает секрецию соляной кислоты в желудке.

Несколько более активен и в одинаковой степени подавляет как ночную, так и базальную секрецию соляной кислоты.

Влияние на другие функции в организме, кроме желудочной секреции, выражено слабо.

Используется по тем же показаниям, что и предыдущие блокаторы  $H_2$  гистминовых рецепторов:

- Язвенная болезнь желудка – внутрь по 40 мг 1 раз в день
- Язвенная болезнь 12-перстной кишки внутрь
  - с лечебными целями – по 20 мг 2 раза в день, или 40 мг на ночь
  - с профилактическими целями – по 20 мг на ночь
- Синдром Золлингера-Эллисона – внутрь по 20 мг каждые 6 часов, некоторым пациентам разовую дозу повышают до 160 мг
- Изжога – внутрь по 10 мг, при необходимости повторно через 24 часа
- Гастроэзофагеальный рефлюкс – внутрь по 20 мг 2 раза в сутки
- Для подавления секреции у пациентов перед операцией – внутрь 40 мг перед сном накануне или утром перед операцией.

Действие при приеме внутрь после однократного введения достигает максимума через 1-3 часа при приеме внутрь и через 0,5 часа после внутримышечного введения. Секреция сохраняется сниженной в течение 10-12 часов не зависимо от пути введения.

Фамотидин быстро, но неполно всасывается из кишечника. Биодоступность не превышает 45%. Подобно предыдущим веществам метаболизируется в печени. Метаболиты и оставшееся неизмененным вещество выводятся из организма через почки.

Н.Э.: диспепсические расстройства, аллергические реакции, синдром рикошета, при внутривенном введении – брадикардия, аритмия, гипотензия.

Ф.в.: табл. 0,02 и 0,040, порошок лиоф. для инъекций в амп по 0,02.

В настоящее время используются и другие блокаторы  $H_2$ -рецепторов, появившиеся позднее (IV и V поколений). К ним относятся низатидин (аксид, низакс) и роксатидин (алтат).

Их эффективность в подавлении секреции соляной кислоты желудка одинакова с таковой ранитидина (III поколение) или фамотидина (IV).

### **Ингибиторы «протонной (кислотной) помпы» (насоса) / ингибиторы $H^+/K^+$ АТФазы**

«Протонная помпа» ( $H^+/K^+$  АТФаза) – это белок-фермент, локализованный на секретирующей поверхности париетальных (обкладочных) клеток слизистой желудка. Обеспечивает завершающий этап секреции соляной кислоты в желудке – поступление протонов в полость желудка в обмен на внеклеточные ионы  $K^+$ .

Ингибиторы «протонного насоса» угнетают  $H^+/K^+$  АТФ азу и таким образом подавляют секрецию HCl: понижается ночная секреция кислоты, ее секреция натошак (базальная), а также стимулированная приемом пищи (постпрандиальная) или лекарств.

Это позволяет использовать ингибиторы «протонной помпы» в качестве антисекреторных средств при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также при других заболеваниях и состояниях, требующих подавления секреции соляной кислоты желудка.

Ингибиторы  $H^+/K^+$  АТФазы вводят внутривенно или назначают внутрь. Они кислотонеустойчивы, поэтому должны быть защищены от воздействия кислого содержимого желудка, в связи с чем капсулы или таблетки при приеме не следует разламывать или разжевывать, суспензию должны принимать с антацидами.

При использовании лекарственных средств этой группы повышается концентрация гастрина крови, поэтому при их резкой отмене может возникнуть синдром «рикошета» - резкое и выраженное повышение продукции HCl в желудке. В исследованиях на животных описано повышение частоты возникновения аденокарциномы желудка.

### **Омепразол (Omeprazole, син. Losec, Omez)**

Производное бензимидазола.

Пролекарство. В просвете секреторных канальцев париетальных клеток, при pH меньше 4,0, превращается в активный метаболит – сульфенамид, который ковалентно связывается с сульфгидрильными группами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазы и необратимо ингибирует «протонную помпу», что приводит к подавлению секреции кислоты в просвет желудка.

Омепразол практически не влияет на объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора Кастла и не изменяет моторику желудка.

Оказывает антигеликобактерное действие. Угнетает H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазу *Helicobacter pylori* и подавляет жизнедеятельность этого важного этиологического фактора язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Применение

- Язвенная болезнь 12-перстной кишки – внутрь 20 мг 1 раз в день, желудка – 40 мг 1 раз в день в течение 4-8 недель
- Гастроэзофагеальный рефлюкс (лечение) – внутрь 20 мг 1 раз в сутки
- Синдром Золлингера-Эллисона – внутрь 60 мг 1 раз в сутки, при необходимости повышая дозу до 120 мг 3 раза в сутки

Начало действия омепразола после однократного приема - в течение часа, для полного восстановления секреции соляной кислоты требуется более 24 часов (иногда 72-96 часов).

Всасывание омепразола происходит в 12-перстной кишке. Биодоступность из-за пресистемного метаболизма не превышает 50%. В крови приблизительно на 95% находится в связанном состоянии с белками плазмы (альбуминами или кислым α<sub>1</sub>-гликопротеином).

Биотрансформация в печени. Экскреция через почки (72-80%) и через ЖКТ.

Н.Э.: приблизительно у 1-3% пациентов желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею, боли в животе. Менее часто: изменения со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, сонливость), кожная сыпь.

Омепразол угнетает активность микросомальных ферментов и может нарушать метаболизм лекарств, являющихся субстратами для них.

Ф.в.: капс. 0,01, 0,02, табл. 0,01, 0,02 и 0,04, порошок для инъекций во флак. по 0,04.

### **Лансопразол (Lansoprazole, син. Lanzap, Lancid)**

По структуре, механизму действию и основным фармакологическим свойствам сходен с омепразолом.

Применяется в качестве антисекреторного средства по тем же показаниям, что и омепразол.

Назначают внутрь по 30 мг в сутки утром перед едой, в тяжелых случаях суточную дозу повышают до 60 мг в сутки в 1 или 2 приема.

Нежелательные эффекты такие же как и при применении омепразола.

Ф.в.: капс. 0,0 3. Капсулы следует глотать целиком не разжевывая и не растворяя в воде.

## **АНТАГОНИСТЫ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Антагонисты М-холинорецепторов также могут понижать секрецию соляной кислоты в желудке, особенно базальную секрецию (на 40 – 50%), стимулированную – меньше.

Этот эффект связан с ослаблением парасимпатических влияний и одинаково выражен у неселективных и селективных М-холиноблокаторов. Однако последние вызывают меньше побочных эффектов.

### **Пирензепин (Pirenzepine, син. Gastrozepin)**

Производное бензотиазепина.

Избирательно блокирует М<sub>1</sub>-холинорецепторы и ослабляет таким образом стимулирующие влияния блуждающего нерва на желудочную секрецию.

Угнетает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, пепсиногена и освобождение гастрина в ответ на пищевое раздражение.

Влияние на сердце, гладкую мускулатуру, другие экзокринные железы выражено слабее, чем у неселективных М-холиноблокаторов (атропин, скополамин и т.п.).

Используется в качестве антисекреторного средства при лечении язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки – как дополнение к антагонистам H<sub>2</sub> рецепторов (особенно у пациентов рефрактерных к действию последних).

Назначают внутрь по 50 мг 2 раза в сутки утром и перед сном, при необходимости и с учетом переносимости суточную дозу увеличивают до 150 мг.

Будучи третичным амином, пирензепин быстро всасывается из ЖКТ, однако в ЦНС почти не проникает. В незначительной степени подвергается метаболизму в печени. Неизмененное вещество (80 – 90%) экскретируется с мочой и желчью. T<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 10 – 12 часов.

Н.Э.: сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры и другие проявления антихолинергического действия, характерные для атропиноподобных веществ.

Ф.в.: табл. по 50 мг.

## **АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА**

Антациды – это вещества, которые нейтрализуют кислоту в просвете желудка.

Нейтрализация соляной кислоты уменьшает кислотность желудочного сока, что может быть использовано для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также некоторых других состояний, как, например, рефлюкс-эзофагит, изжога, требующих понижения кислотности желудочного сока и ослабления нежелательного воздействия этого агрессивного фактора на ткани.

Наиболее часто в качестве антацидных средств используют натрия гидрокарбонат, алюминия гидроксид, магнезии гидроксид и кальция гидрокарбонат как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом и другими веществами. Последнее позволяет ослабить нежелательные проявления монотерапии отдельными антацидными веществами

### **Натрия гидрокарбонат (Sodium bicarbonate, Natrii hydrocarbonas)**

NaHCO<sub>3</sub>

В качестве антацидного средства принимают внутрь. В просвете желудка взаимодействует с соляной кислотой и вызывает ее нейтрализацию. Так как гидрокарбонат натрия очень хорошо растворим в воде, кислотонейтрализующее действие развивается быстро. Это вызывает быстрое ощелачивание содержимого желудка, что приводит к открытию привратника и опорожнению желудка. Однако, одновременно, вследствие этого, прекращается и действие антацида. В связи с чем для обеспечения стойкого антацидного эффекта в просвете желудка требуется частый прием, что нежелательно, так как всасываясь, гидрокарбонат натрия может вызывать сдвиг кислотно-щелочного равновесия в организме в сторону алкалоза.

Как антацидное средство применяют при повышенной кислотности желудочного сока, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Назначают внутрь по 0,5–1,0 на прием, при необходимости 3–4 раза в день.

Ф.в.: таблетки по 0,3 и 0,5, порошок для приема внутрь в пакетах по 50,0

### **Кальция гидрокарбонат (Calcium carbonate)**

CaCO<sub>3</sub>

Не растворим в воде, в связи с чем на скорость нейтрализации соляной кислоты существенное влияние оказывает структура (аморфная или кристаллическая) и размер частичек CaCO<sub>3</sub>.

Избыточное поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может нежелательно активировать кальций зависимые процессы в организме в том числе в желудке, что может привести к усилению выделения стимулятора желудочной секреции  $\text{HCl}$  – гастрин.

Кроме того, так же как и при применении натрия гидрокарбоната, нейтрализация кислоты протекает с образованием  $\text{CO}_2$ , что сопровождается появлением ощущения вздутия в эпигастрии, отрыжкой с регургитацией содержимого желудка, в том числе оставшейся непрореагировавшей соляной кислоты, в пищевод и ротовую полость.

В качестве самостоятельного антацидного средства назначают внутрь по 0,5 – 1,0 на прием 1 – 2 раза в день, запивая водой.

Ф.в.: порошок

### **Магнeзии гидроксид (Magnesium hydroxide)**

$\text{Mg}(\text{OH})_2$

Образуется при взаимодействии магния окиси с водой.

Практически не растворим в воде. Реагирует с соляной кислотой более медленно по сравнению с хорошо растворимым гидрокарбонатом натрия. Но, ионы  $\text{Mg}^{2+}$  вызывают повышение тонуса гладкой мускулатуры желудка, усиление его моторики, что приводит к быстрой эвакуации содержимого в 12-перстную кишку, в связи с чем антацидный эффект магнeзии после приема натошак сохраняется не более 30 минут.

В расчете на антацидное действие назначают через 1 или 3 часа после еды по 0,3–1,2 3–4 раза в день.

Из-за стимулирующего влияния ионов  $\text{Mg}^{2+}$  на перистальтику кишечника прием магнeзии гидроксида сопровождается развитием слабительного эффекта, что может приводить к диарее.

Ф.в.: табл. по 0,3; суспензия для приема внутрь 8,3% во флаконах по 125 и 300 мл.

### **Алюминия гидроксид (Aluminium hydroxide)**

$\text{Al}(\text{OH})_3$

Практически не растворим в воде. При смешивании с водой образует стойкую суспензию (гель). Кислотонейтрализующее действие развивается постепенно. Кроме этого, ионы  $\text{Al}^{3+}$  вызывают расслабление гладкой мускулатуры желудка и замедляют его опорожнение. В совокупности это обеспечивает стойкое повышение рН желудочного сока до 3,5–4,5 в течение нескольких часов после однократного приема антацида.

В отличие от магнeзии гидроксида, прием алюминия гидроксида сопровождается замедлением перистальтики кишечника и развитием запора.

В качестве антацидного средства назначают внутрь в виде суспензии при появлении изжоги – однократно, при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки 3–4 раза в день через 1–3 часа после еды и на ночь.

Ф.в.: суспензия для приема внутрь в пакетиках по 11,6 мл, содержащих 8,08 алюминия гидроксида.

В связи с имеющимися недостатками, характерными для каждого из перечисленных антацидных веществ, наиболее целесообразным признано их комбинированное применение. Примерами таких комбинаций являются лекарственные средства «Альмагель», «Маалокс», «Гастал», «Ренни».

### **Альмагель (Almagel)**

Содержит специальным образом приготовленный гель алюминия гидроксида с добавлением к нему магнeзии оксида и сорбитола. Сочетает свойства антацидного и обволакивающего средства.

Применяют внутрь по 1–2 дозировочные (чайные) ложки 4 раза в день за 30 минут до еды и перед сном.

Ф.в.: суспензия для приема внутрь во флаконах по 170 и 200 мл. В каждой 5 мл суспензии содержится 0,3 алюминия гидроксида и 0,1 магния окиси.

### **Альмагель-А (Almagel-A)**

Содержит на каждые 5 мл геля дополнительно 100 мг анестезина (бензокаина), обладающего местноанестезирующими свойствами.

### **Маалокс (Maalox)**

Комбинированное лекарственное средство, содержащее гидроксиды алюминия и магнезии.

Выпускают в виде суспензии, в 100 мл которой содержится 3,49 алюминия гидроксида и 3,99 магнезии гидроксида в пакетиках по 15 мл и флаконах по 250 мл и таблеток, содержащих по 0,4 алюминия гидроксида и магнезии гидроксида.

Назначают внутрь через 1½–2 часа после еды и на ночь: суспензию – по 15 мл, таблетки – по 1–2 штуки (разжевывают или держат во рту до полного рассасывания).

### **Маалокс плюс (Maalox plus)**

Таблетки, содержащие по 0,2 или 0,35 алюминия гидроксида и магнезии гидроксида и 0,025 или 0,03 симетикона, а также суспензия, содержащая в 5 мл соответственно 0,5, 0,45 и 0,04 перечисленных выше веществ.

Добавление симетикона, обладающего способностью понижать поверхностное натяжение пузырьков газа, и уменьшать, в связи с этим, вспенивание желудочного сока, образующегося при нейтрализации соляной кислоты, позволяет ослабить вздутие желудка и препятствовать появлению дискомфорта в эпигастральной области, а также отрыжки и метеоризма.

### **Гастал (Gastal)**

Комбинированное антацидное средство в виде таблеток, в состав которых входят алюминия гидроксид, магния карбонат (по 0,45) и магния гидроксид (0,3).

Назначают по 1–2 таблетке 4–6 раз в сутки. Таблетки следует держать во рту до полного рассасывания.

### **Ренни (Renny)**

Таблетки, содержащие по 0,68 кальция карбоната и 0,08 магния карбоната.

При приеме их следует разжевать или держать во рту до полного рассасывания.

Назначают по 1–2 таблетке 3–4 раза в день.

## **ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА**

Это группа лекарственных средств, которые действуют непосредственно на слизистую оболочку желудка и ослабляют или препятствуют воздействию на нее повреждающих химических или физических факторов (кислот, щелочей, ферментов, токсинов и т.п.).

В основном такие лекарственные средства предназначены для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки.

Ранее для защиты слизистой оболочки использовали вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства. В последние годы появились более совершенные лекарственные средства, действующие более избирательно, которые и относят к собственно гастроцитопротекторам.

### **Сукральфат (Sucralfat, син. Venter)**



Комплексное соединение алюминия гидроксида и октасульфата сахарозы.

В кислом содержимом желудка, при pH ниже 4,0, подвергается полимеризации и образует густую клейкую массу, которая избирательно связывается с некротизированной тканью в области язвенного дефекта, создавая таким образом барьер для кислоты и пепсина и защищая глубже лежащие клетки от их воздействия, что способствует более быстрому заживлению язвы.

Полимеризовавшись, сукральфат сохраняет свои протективные свойства в течение приблизительно 6 часов.

Применяют сукральфат для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Назначают внутрь по 1,0 4 раза в день, для поддерживающей терапии - по 1,0 2 раза в день.

Сукралфат следует принимать на пустой желудок или по крайней мере за час до еды, избегая одновременного назначения антацидов или других антисекреторных средств, так как повышение рН желудочного содержимого тормозит его полимеризацию.

Н.Э.: запоры, сухость во рту, нарушение всасывания и снижение вследствие этого биодоступности других лекарств, назначаемых одновременно.

Ф.в.: таблетки по 0,5 и 1,0; гранулы в пакетиках по 0,5 и 1,0; 20% гель (суспензия) в пакетиках по 5 мл.

### **Висмута субцитрат коллоидный (Bismuth subcitrate colloidal, син. De-Nol)**

Комплекс солей висмута и лимонной кислоты.

Оказывает действие, сходное с таковым сукралфата

В кислом содержимом желудка превращается в нерастворимые висмута оксид, гидроксид и оксихлорид, которые при взаимодействии с белками язвенного дефекта, приводят к образованию над ним защитной пленки и создают тем самым барьер для кислоты, пепсина и желчи.

Оказывает также антихеликобактерное действие и подавляет активность пепсина, что в совокупности обеспечивает его эффективность при лечении пептической язвы желудка или 12-перстной кишки.

Назначают внутрь по 240 мг 2 раза в день за 30 минут до завтрака и на ночь или по 120 мг 3 раз в день за 30 минут до еды и на ночь.

Всосавшись, висмут очень медленно выводится почками, может накапливаться и вызывать токсическую энцефалопатию, в связи с чем длительная терапия лекарственными средствами висмута не рекомендуется. Не всосавшаяся часть превращается в висмута сульфид, который окрашивает кал в черный цвет, что может затруднить диагностику желудочно-кишечного кровотечения, одним из признаков которого является появление мелены – черного дегтеобразного стула.

Сходными свойствами обладает также висмута субсалицилат (Пепто-Бисмол).

Ф.в.: табл. 120 мг.

### **Карбенексолон (Carbenoxolone)**

Стероидное соединение. Является синтетическим производным глициризиновой кислоты, получаемой из корней солодки.

Механизм гастроцитопротективного действия карбенексолон окончательно не установлен. Полагают, что он стимулирует образование, секрецию и повышает вязкость слизи и усиливает таким образом слизистый барьер для соляной кислоты в желудке.

Установлена также способность карбенексолон понижать активность пепсина.

В расчете на гастроцитопротективные свойства карбенексолон рекомендуют назначать внутрь по 100 мг 3 раза в день в течение 4–6 недель.

Карбенексолон проявляет минералокортикоидные свойства и может вызывать задержку в организме ионов натрия и воды, с развитием отеков и повышением АД и усиливает выведение с мочой ионов калия.

Ф.в.: таблетки по 0,1

### **Мизопростол (Misoprostol, син. Cytotec)**

Синтетический аналог простагландина PGE<sub>1</sub>: 15-дезоксигидрокси-16-гидрокси-16-метил-PGE<sub>1</sub>.

Простагландины, синтезируемые в слизистой оболочке желудка, ингибируют секрецию кислоты желудочного сока и стимулируют секрецию слизи и бикарбоната и являются таким образом естественными гастроцитопротективными веществами.

Действие нестероидных противовоспалительных средств, как известно, сопровождается угнетением продукции простагландинов. Подавление продукции простагландинов в слизистой оболочке желудка ведет к ослаблению защитного барьера

для кислоты и пепсина и является, как полагают, основной причиной ulcerогенного действия этих лекарственных средств.

Мизопростол воспроизводит эффекты эндогенных простагландинов и способствует таким образом заживлению язвенного дефекта или предупреждает появления язвы при проведении терапии НПВС.

В отличие от природных простагландинов эффективен при приеме внутрь.

Назначают по 200 мкг 4 раза в день во время еды.

Нежелательные эффекты: приблизительно у 30% больных вызывает развитие диареи.

Противопоказан при беременности из-за угрозы выкидыша.

Ф.в.: табл. 0,0002 и 0,0004 (200 и 400 мкг соответственно).

## **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Данная группа лекарственных средств включает средства, которые используют при нарушениях, требующих восполнения возможного дефицита, вырабатываемых поджелудочной железой ферментов, а также лекарственные вещества, чье действие наоборот, направлено на угнетение их продукции или подавление активности.

Классификация:

I. Лекарственные средства, применяемые при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы

- Средства заместительной терапии
  - Лекарственные средства, содержащие комплекс ферментов поджелудочной железы (панкреатин)
  - Лекарственные средства, содержащие ксеногенные ферменты (ораза, солизим)

II. Лекарственные средства применяемые при заболеваниях поджелудочной железы, требующих подавления продукции или активности панкреатических ферментов

- Средства, снижающие внешнесекреторную функцию поджелудочной железы (атропина сульфат, октреотид)
- Средства, подавляющие активность ферментов поджелудочной железы (апротинин, овомин)

### **Панкреатин (Pancreatin)**

Лекарственное средство, получаемое путем спиртовой экстракции из поджелудочных желез убойного скота (свиней).

Содержит трипсин, амилазу, липазу. Трипсин расщепляет белки, амилаза гидролизует крахмал, липаза – жиры.

Используется в расчете на заместительную терапию при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, прежде всего при хроническом панкреатите, а также других состояниях, сопровождающихся нарушением усвоения пищи (резекция желудка и тонкого кишечника, ускоренное прохождение пищи по кишечнику, прием жирной или трудноперевариваемой пищи, ахилии, гипоацидном гастрите).

Применение панкреатина позволяет уменьшить диспепсические явления, снижает количество жира и непереваренных мышечных волокон в кале. Кроме того, протеазы, попав в 12-перстную кишку, ингибируют секрецию холецистокинина и таким образом подавляют секрецию панкреатического сока, что может привести к снижению давления в протоках поджелудочной железы и ослабить боль при хроническом панкреатите.

Назначают внутрь по 250-500 мг 3-6 раз в день перед едой и запивают щелочным раствором. Дозы устанавливают индивидуально. Дело в том, что при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы прежде всего отмечают нарушение переваривания жиров из-за дефицита липазы, что обычно приводит к стеаторее. В связи с чем о правильности дозирования судят по суточной экскреции жиров в стуле

Из побочных эффектов отмечают аллергические реакции, при длительном приеме возможно нарушение усвоения железа, а также, из-за высокого содержания в панкреатине пуринов, может иметь место образование мочекислых почечных камней.

Ферменты, содержащиеся в панкреатине, проявляют свою активность только в щелочной среде и при рН ниже 4,0 инактивируются, в связи с чем в лекарственных формах они должны быть защищены от воздействия соляной кислоты желудочного сока.

Ф.в.:

- таблетки, содержащие по 0,5 панкреатина с активностью амилазы 12 500 ЕД, липазы – 1000 ЕД, протеазы – 12 500 ЕД;
- кишечнорастворимые таблетки по 0,25;
- драже с активностью липазы 4300 ЕД, протеазы – 200 ЕД, амилазы – 3500 ЕД.

#### **Панкреофлат (Pancreoflat)**

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 170 мг панкреатина. Содержат липазы 6500 ЕД, протеазы 400 ЕД и амилазы 5500 ЕД.

Назначают внутрь во время еды по 2-4 таблетки.

#### **Мезим форте (Mezym forte)**

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие панкреатин с минимальной активностью липазы 3500 ЕД, протеаз – 250 ЕД и амилазы – 4200 ЕД.

Применяют внутрь по 1-2 таблетки во время еды несколько раз в день в зависимости от тяжести расстройств пищеварения. Не рекомендуется превышать суточную дозу, эквивалентную 15000–2000 ЕД липазы.

#### **Фестал (Festal)**

Драже, содержащие по 0,192 панкреатина с активностью 6000 ЕД липазы, 300 ЕД протеазы и 4500 ЕД амилазы.

Назначают внутрь по 1-3 драже во время еды.

#### **Креон (Kreon)**

Желатиновые капсулы, содержащие по 150 или 300 мг панкреатина в виде микросфер. При попадании в желудок капсула разрушается и микросферы высвобождаются, сохраняя однако устойчивость к действию соляной кислоты желудочного сока. С содержимом желудка микросферы эвакуируются в тонкий кишечник, где из них высвобождаются, полностью сохранившие активность, ферменты.

Ферментативная активность, в зависимости от содержания панкреатина составляет : липазы - 10 000 и 25 000 ЕД, протеазы – 600 и 1000 ЕД и амилазы – 8000 и 18 000 ЕД в капсуле.

Принимают внутрь во время еды, не разжевывая, с небольшим количеством воды по 1-2 капсулы 3-4 раза в день.

#### **Панзинорм (Panzynorm)**

Комбинированное лекарственное средство в виде двухслойной таблетки.

Наружный слой, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота, включающий в себя сумму ферментов желудочного сока и аминокислоты, стимулирующие выделение желудочного сока, ферментов кишечника и поджелудочной железы.

Внутренний, кислотоустойчивый, слой распадается в кишечнике. Он содержит панкреатин, а также экстракт желчи, обеспечивающий желчегонный эффект, способствующий эмульгированию жиров и стимулирующий выделение панкреатической липазы.

Применяют в расчете на действие входящих в состав панзинорма компонентов при секреторной и переваривающей недостаточности желудка и кишечника, при хроническом панкреатите, расстройствах пищеварения, связанных с нарушением диеты.

Назначают во время еды, не разжевывая, по 1-2 таблетке 3 раза в день.

#### **Ораза (Orazum)**

Лекарственное средство, содержащее комплекс амилалитических и протеолитических ферментов, получаемых из культуры микроскопического грибка *Aspergillus oryzae*.

Содержит амилазу, мальтазу, протеазу и липазу, которые, в отличие от аналогичных по действию ферментов, содержащихся в панкреатине, сохраняют активность в кислой среде и устойчивы к действию желудочного сока.

Применяют при расстройствах пищеварения, связанных с недостаточностью пищеварительных желез, в том числе хроническом панкреатите.

Назначают внутрь во время или после еды по 1,0–2,0 гранул, что соответствует 0,1 – 0,2 оразы, 3 раза в день.

Из нежелательных эффектов у некоторых пациентов отмечают усиление поноса.

Ф.в.: гранулы в пакетиках по 10,0 и банках по 100,0.

### **Солизим (Solizimum)**

Ферментное липолитическое средство, получаемое из культуры плесневых грибов *Penicillium solitum*.

Гидролизует растительные и животные жиры, что способствует их перевариванию в кишечнике и усвоению в организме.

Применяют при хронических панкреатитах с пониженной внешнесекреторной активностью.

Назначают внутрь во время или после еды по 1-2 таблетке 3 раза в день.

Ф.в.: таблетки в кишечнорастворимой оболочке с активностью 20 000 ЛЕ (липолитических единиц).

### **Атропина сульфат (Atropini sulfate, син. Atropini sulfas)**

М-холиноблокатор. Блокирует М-холинорецепторы и ослабляет таким образом влияния парасимпатической нервной системы, стимулирующие внешнесекреторную функцию поджелудочной железы и повышающие тонус гладкой мускулатуры ее протоков. Уменьшение продукции панкреатического сока способствует снижению давления в панкреатических протоках, что, в сочетании со спазмолитическим действием, сопровождается ослаблением ощущений боли.

В расчете на антисекреторное действие и спазмолитическое действие при остром панкреатите назначают под кожу по 0,5–1 мл 0,1% раствора 1–2 раза в сутки.

### **Октреотид (Octreotide, Sandostatin)**

Синтетический аналог соматостатина. Пептид, содержащий 8 аминокислотных остатка.

Подобно природному гипоталамическому гормону соматостатину ингибирует секрецию гипофизарного гормона роста, а также выделение ряда гастроинтестинальных гормонов, в том числе гастрин, холецистокинина, секретина, вазоинтестинальных пептидов, глюкагона, в меньшей степени инсулина.

В отличие от соматостатина не метаболизируется в организме и действует более продолжительно (период полуэлиминации составляет около 80 минут по сравнению с таковым соматостатина равным приблизительно 2 минутам), что делает его более удобным для применения в качестве лекарственного средства.

Угнетая продукцию секретина и холецистокинина, вызывает подавление внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что находит применение при лечении острого панкреатита, а также используется для профилактики осложнений, связанных с проведением операций на поджелудочной железе.

Назначают подкожно обычно по 100 мкг 3 раза в сутки на протяжении 5 суток. При необходимости вводят в виде длительных внутривенных инфузий.

Нежелательные эффекты: тошнота, анорексия, метеоризм, при более длительном применении возможен холестаз и нарушение функций печени.

Ф.в.: 0,005%, 0,01% и 0,05% р-ры в амп. по 1 мл (50, 100 и 500 мкг октреотида соответственно).

### **Апротинин (Aprotinin, син. Gordox, Contrical, Trasylol)**

Естественный ингибитор протеолитических ферментов. Пептид. Для медицинских целей получают из тканей животных (легких, поджелудочной железы, околоушных желез).

Ингибирует так называемые сериновые протеазы, в том числе трипсин, химотрипсин, панкреатическую эластазу, калликреины, плазмин.

Понижая активность калликреинов, препятствует активации трипсина, химотрипсина, а также непосредственно подавляя их протеолитическую активность, препятствует самоперевариванию поджелудочной железы при остром панкреатите, панкреонекрозе или проведении операций на поджелудочной железе и рядом расположенных органах, если существует опасность ее травмирования. Дело в том, что при остром воспалении поджелудочной железы или повреждении ее тканей нарушается процесс активации протеолитических ферментов поджелудочной железы. В физиологических условиях они находятся в железе в неактивной форме и активируются лишь при поступлении в кишечник. Под влиянием калликреинов и других цитокинов трипсин, химотрипсин могут активироваться в самой железе, что, при определенных условиях, может привести к ее самоперевариванию (аутолизу).

Подавляя активность активаторов пламиногена и самого пламина понижает фибринолитическую активность крови, что находит применение при лечении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которым может осложниться течение острого панкреатита и, особенно, панкреонекроза.

Назначают внутривенно медленно или путем длительной инфузии. Режим дозирования индивидуальный. При остром панкреатите начальная доза составляет 500 000 КИЕ, поддерживающая – 50 000 КИЕ в час. В послеоперационном периоде и в профилактических целях непосредственно перед операцией вводят 200 000 КИЕ внутривенно медленно, в день операции и в последующие дни вводят по 100 000 КИЕ каждые 6 часов

Нежелательные эффекты: аллергические реакции, при быстром внутривенном введении возможно чрезмерное понижение артериального давления.

Ф.в.: порошок или раствор в ампулах или флаконах по 100 000 и 500 000 КИЕ, другие.

### **Овомин (Ovomim)**

Лекарственное средство овомукоида – гликопротеина утиных яиц с молекулярной массой 30 000 дальтон.

Оказывает, как полагают, действие сходное с таковым апротинина. Подавляет активность трипсина, химотрипсина, лейкоцитарных катепсинов и некоторых бактериальных протеолитических ферментов.

Подавляя протеолитическую активность трипсина и химотрипсина, а также препятствуя их активации в самой железе, снижает риск самопереваривания тканей железы при остром панкреатите.

Назначают путем внутривенной медленной инфузии. Начальная доза составляет 1500 – 1800 АТЕ/кг, поддерживающие – 750 – 800 АТЕ/кг, вводимые каждые 6 часов. Суммарная суточная доза не должна однако превышать 5000 АТЕ/кг.

Нежелательные эффекты: повышение АД, тахикардия, кратковременное головокружение, чувство жара, бронхоспазм, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Ф.в.: раствор для инъекций в ампулах и флаконах по 5 мл (12 000 АТЕ в 1 мл).

## **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ (ГЕПАТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)**

Это лекарственные средства, применяемые специально для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей.

В настоящее время их разделяют на 3 группы:

- желчегонные средства
- гепатопротекторные средства
- холелитолитические средства.

### **ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, усиливающие секрецию желчи и способствующие ее поступлению в 12-перстную кишку.

Классификация:

- Средства, усиливающие образование желчи (холеретики)
  - Лекарственные средства желчи и желчных кислот (кислота дегидрохолевая, аллохол)
  - синтетические средства (осалмид, циквалон)
  - лекарственные средства растительного происхождения
- Средства, способствующие выделению желчи
  - Повышающие тонус и стимулирующие сокращение желчного пузыря (холекинетики): магния сульфат, сорбитол
  - понижающие тонус желчных путей (холеспазмолитики): дротаверин, М-холиноблокаторы

#### **Кислота дегидрохолевая (Acidum dehydrocholicum, син. Chologon)**

Желчная кислота, полученная полусинтетическим путем.

Всасывается, поступает в гепатоциты и секретируется в желчь, что приводит к повышению осмотического давления, усилению притока воды и электролитов в желчные капилляры и сопровождается увеличением продукции желчи относительно низкой плотности.

Применяется при хронических гепатитах, холангитах, холециститах и других заболеваниях гепатобилиарной системы, сопровождающихся недостаточным поступлением желчи в просвет 12-перстной кишки, самостоятельно, а также входит в состав комбинированных лекарственных средств.

Назначают внутрь по 200-400 мг 3 раза в день.

Ф.в.: таблетки по 0,2.

#### **Аллохол (Allocholum)**

Комбинированное средство, содержащее в своем составе желчь животных, экстракт чеснока и крапивы, а также активированный уголь.

Оказывает холеретическое действие, усиливает двигательную функцию кишечника и подавляет гнилостные и бродильные процессы в кишечнике.

Назначают внутрь по 1-2 таблетки 3-4 раза в день после еды.

Н.Э.: аллергические реакции, диарея.

Ф.в.: таблетки.

#### **Осалмид (Osalmid, син. Oxaphenamidum)**

Синтетическое средство, производное салициловой кислоты. Всасываясь, поступает в гепатоциты и секретируется в желчь, где диссоциирует с образованием плохо реабсорбирующихся органических анионов. Это приводит к повышению осмотического давления в просвете желчных капилляров, что вызывает усиление притока в желчь воды и электролитов и сопровождается усилением продукции желчи.

Снимает также спазм и уменьшает тонус гладкой мускулатуры желчных путей.

В качестве желчегонного средства применяют внутрь. Назначают перед едой по 0,25 – 0,5 3 раза в день.

Н.Э.: диарея, спазм коронарных сосудов.

Ф.в.: таблетки по 0,25 и 0,5.

#### **Циклоалон (Cyclovalonum, син. Cycvalonum)**

Стимулирует образование и выделение желчи, а также оказывает противовоспалительное действие и применяется по тем же показаниям, что и осалмид.

Назначают внутрь по 0,1 3-4 раза в день.

Из нежелательных эффектов в начале лечения отмечают усиление горечи во рту и появление тяжести в правом подреберье.

Ф.в.: таблетки по 0,1.

#### **Холокас (Cholosasum)**

Сироп, приготовленный из сгущенного экстракта плодов шиповника и сахара.

Оказывает холеретическое действие.

Назначают внутрь по 1 чайной ложке 2-3 раза в день.

Ф.в.: флаконы по 140 и 300 мл.

#### **Бессмертника песчаного цветки (Flores Helichrysi arenarii)**

Собранные до распускания и высушенные цветочные корзинки многолетнего дикорастущего растения бессмертника песчаного.

Оказывает желчегонное действие, которое связывают с содержанием в бессмертнике флавоноидных соединений, горечей, дубильных веществ, эфирных масел.

Используется в виде отвара и сухого экстракта., а также входит в состав желчегонного сбора и таблеток «Фламин»

Отвар приготавливают в соотношении 1 к 25 и применяют внутрь по 1/2 стакана 2–3 раза в день в теплом виде.

Ф.в.: измельченное сырье в пакетах по 30, 50, 100 и 150,0.

#### **Экстракт бессмертника сухой (Extractum florum Helichrysi arenarii siccum)**

Гранулированный порошок, содержащий экстракт из цветков бессмертника песчаного.

Назначают внутрь по 1,0 3 раза в день.

Ф.в.: гранулированный порошок в банках по 350,0.

#### **Сбор желчегонный (Species Cholagogae)**

Содержит в своем составе цветков бессмертника песчаного 4 части, листьев трилистника 3 части, листьев мяты перечной и плодов кориандра по 2 части.

Одну столовую ложку сбора заливают 2 стаканами кипятка, настаивают 20 минут, процеживают и дают остыть.

Принимают внутрь по 1/2 стакана 3 раза в день до еды.

#### **Фламин (Flaminum)**

Таблетки, в состав которых входит сухой концентрат, содержащий сумму флавоноидов бессмертника песчаного.

Применяют при хронических холециститах, гепатитах, заболеваниях, сопровождающихся нарушением тонуса и моторики желчевыводящих путей.

Назначают внутрь до еды по 1 таблетке 3 раза в день.

Ф.в.: таблетки по 0,05.

В качестве желчегонных средств используются также лекарственные средства кукурузных рылец, листьев и корней барбариса и некоторых других растений.

#### **Магнезии сульфат (Magnesii sulfate, син. Magnesii sulfas)**

Солевое слабительное. Принятый внутрь, плохо всасывается, в связи с чем повышает осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды и вызывает увеличение объема содержимого кишечника, растяжение кишки и рефлекторную стимуляцию перистальтики.

Обладает также холекинетическим действием, которое обусловлено, как полагают, увеличением секреции холецистокинина клетками слизистой оболочки 12-перстной кишки и сопровождается расслаблением сфинктера Одди, усилением сокращения желчного пузыря и повышением оттока желчи в просвет кишечника.

В качестве желчегонного назначают внутрь в виде 25% раствора по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды, а также применяют при дуоденальном зондировании (50 мл 25% раствора).

Н.Э.: боли в животе, диарея.

Ф.в.: порошок.

### **Сорбитол (Sorbitol, син. Sorbit)**

Многоатомный спирт.

Оказывает действие, сходное с таковым магнeзии сульфата. Плохо всасываясь из ЖКТ, создает высокое осмотическое давление в просвете кишечника, что вызывает увеличение притока жидкости, повышение объема содержимого и растяжение кишечника и усиление перистальтики с возможным развитием слабительного эффекта.

Растяжение стенки 12-перстной кишки инициирует усиление продукции гастроинтестинального гормона холецистокинина, действие которого на гладкую мускулатуру сопровождается усилением сокращений желчного пузыря и расслаблением сфинктера Одди, что в конечном итоге приводит к улучшению оттока желчи в 12-перстную кишку.

Может входить в состав комбинированных лекарственных средств, в том числе в качестве подслащающего эксципиента (имеет сладкий вкус).

### **Дротаверин (Drotaverin, син. No-Spa)**

Синтетическое средство, близкое по структуре и фармакологическим свойствам с алкалоидом опия изохинолинового ряда папаверином.

Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ и вызывает расслабление гладкой мускулатуры внутренних полых органов, в том числе, желчевыводящих путей, способствуя таким образом, улучшению оттока желчи в 12-перстную кишку.

В отличие от папаверина действует более сильно и продолжительнее.

Как холеспазмолитик применяют при желчной колике и других состояниях, сопровождающихся повышением тонуса желчевыводящих путей.

Назначают внутрь по 40-80 мг 2-3 раза в день, при необходимости в тех же дозах внутримышечно или внутривенно.

Н.Э.: головокружение, тахикардия, ощущение жара, запор, аллергические реакции.

Ф.в.: таблетки по 0,04 и раствор в ампулах 2% по 2 мл.

### **М-холиноблокаторы**

Холеспазмолитическое действие М-холиноблокаторов (атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, пропантелина бромид и др.) связано с ослаблением, вследствие блокады М-холинорецепторов, стимулирующего влияния на тонус гладкой мускулатуры внутренних полых органов, и желчевыводящих путей в том числе, парасимпатической иннервации. Понижение тонуса желчевыводящих протоков и сфинктера Одди способствует оттоку желчи в просвет 12-перстной кишки.

В качестве холеспазмолитиков их применяют при гиперкинетической дискинезии желчных путей, желчнокаменной болезни, хроническом холангите, самостоятельно и в комбинации с холеспазмолитиками миотропного действия и анальгетиками. Назначают внутрь и парентерально.

## **ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, улучшающие метаболические процессы в печеночных клетках и повышающие тем самым их устойчивость к патогенным воздействиям. А также способствующие восстановлению функций печени при различных повреждениях.

Гепатопротекторными свойствами в той или иной степени обладают различные вещества, влияющие на метаболические процессы в организме, в том числе, витамины, а также антигипоксанты и антиоксиданты. Однако наиболее часто в расчете на

гепатопротекторное действие используют адеметионин, эссенциале и лекарственные средства расторопши, а также некоторых других растений (артишока, тыквы).

### **Адеметионин (Ademethionine, син. Heptral)**

Аденозиловое производное метионина.

Подобно метионину, является донором сульфгидрильных SH-групп и участвует в реакциях трансметилирования и синтезе цистеина, таурина, глутатиона и некоторых других соединений, принимающих участие в обезвреживании токсических веществ, как эндогенного так и экзогенного происхождения.

При заболеваниях печени, сопровождающихся внутриспеченочным холестазом (застоем желчи в печени), например при циррозе, стимулирует детоксикацию желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и их выведение из гепатоцитов. Снижение содержания в гепатоцитах неконъюгированных желчных кислот предупреждает, (ограничивает) их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов.

Стимулируя синтез фосфатидилхолина, улучшает функции транспортных систем, связанных с мембранами гепатоцитов, обеспечивающих перенос желчных кислот из гепатоцитов в желчные протоки.

Применяют внутрь по 400-800 мг 2 раза в сутки, в тяжелых случаях лечение начинают с внутривенного введения по 400-800 мг в сутки.

Н.Э.: изжога, боли и дискомфорт в эпигастриальной области, диспепсические явления.

Ф.в.: кишечнорастворимые таблетки по 0,4, лиофилизированный порошок для инъекций во флаконах по 0,4.

### **Силибинин (Silibinin)**

Один из 3 индивидуальных флавоноидов, выделенных из растения расторопши пятнистой (*Silibum marianum* L.).

Обладает антиоксидантными свойствами. Взаимодействует со свободными радикалами в печени и переводит их в менее токсичные соединения, прерывая таким образом процесс перекисного окисления липидов и препятствуя, вследствие этого, дальнейшему разрушению мембран гепатоцитов.

Стимулирует специфические РНК-полимеразы гепатоцитов, что в поврежденных клетках приводит к усилению синтеза структурных и функциональных белков и фосфолипидов и сопровождается ускорением репаративных процессов в печени.

Назначают внутрь после еды, в тяжелых случаях, начиная со 140 мг 3 раза в день, в дальнейшем постепенно переходят на поддерживающие дозы 70 мг 3 раза в сутки.

Н.Э.: диарея, аллергические реакции.

### **Легалон (Legalon)**

Также относится к лекарственным средствам, полученным из расторопши пятнистой.

Проявляет гепатотропную активность, обусловленную, входящими в состав, компонентами, в числе которых и силибинин.

Применяют при острых, в том числе токсических, гепатитах, а также при циррозах и других хронических заболеваниях печени.

Назначают внутрь по 1 капсуле (драже) вначале 3 раза в день, в последующем 2 раза в сутки.

Переносится хорошо, хотя иногда возможно учащение дефекаций и появление жидкого стула.

Ф.в.: драже, капсулы.

### **Эссенциале (Essentiale)**

Комбинированное лекарственное средство, содержащее в своем составе эссенциальные фосфолипиды (диглицероловые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенных линолевой и линоленовой жирных кислот) и витамины: пиридоксин, цианокобаламин, никотинамид, пантотеновую кислоту.

Применяют при гепатитах, циррозе и токсических поражениях печени.

Назначают вначале внутривенно по 5-10 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы 1 раз в день, по мере стабилизации состояния переходят на прием внутрь по 1-2 капсулы 3 раза в сутки.

Из нежелательных эффектов иногда отмечают дискомфорт в эпигастральной области и диарею.

Ф.в.: капсулы 0,175, содержащие 0,15 фосфолипидов в комплексе с витаминами, и 0,3 (содержат только фосфолипиды), а также ампулы по 5 мл (содержит только фосфолипиды).

### **ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, способствующие растворению желчных камней.

Желчные камни формируются в результате осаждения в желчевыводящих путях (желчном пузыре, желчных протоках) нерастворимых компонентов желчи: холестерина, желчных пигментов, солей кальция и некоторых белковых субстанций. Это происходит вследствие сочетанного влияния различных факторов, которые приводят к изменению физико-химических свойств желчи, в норме обеспечивающих стабильность коллоидных комплексов желчи и препятствующих образованию камней.

Одной из ведущих причин камнеобразования в желчевыводящих путях является образование в печени «литогенной желчи», перенасыщенной холестерином, при одновременном снижении уровня фосфолипидов и желчных кислот. При соответствующих условиях (застой желчи, воспалительный процесс в желчном пузыре, инфицирование желчи) нарушается стабильность коллоидных комплексов и компоненты желчи выпадают в осадок.

При наличии в желчном пузыре одиночных холестериновых камней диаметром менее 20 мм или мелких холестериновых камней диаметром 5 мм, занимающих не более 50% объема желчного пузыря их можно растворить, используя хенодезоксихолевую и урсодезоксихолевую кислоты.

#### **Хенодезоксихолевая кислота (Chenodeoxycholic acid, син. Chenofalk)**

Желчная кислота.

Естественный компонент желчи. Образуется в печени из холестерина и является основной из желчных кислот у людей.

При введении извне тормозит синтез холестерина, что, как полагают, связано с подавлением активности фермента ГМГ-КоА редуктазы, и тем самым уменьшает его секрецию в желчь, а поступая в желчь, увеличивает в ней содержание желчных кислот.

Таким образом в желчи изменяется соотношение желчных кислот и холестерина в сторону холатов, что обеспечивает улучшение растворимости холестерина. Результатом является растворение холестериновых камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Назначают внутрь, обычно на ночь, в дозе 15 мг/кг или 1/3 суточной дозы утром и 2/3 – вечером, перед сном. Продолжительность лечения от 3 месяцев до 2-3 лет.

Из нежелательных эффектов отмечают диарею и повышение активности аминотрансфераз. Последнее, как считают, отражает гепатотоксическое действие хенодезоксихолевой кислоты или ее метаболитов.

Ф.в.: капсулы по 0,25.

#### **Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid, син. Chenofalk)**

Так же, как и хенодезоксихолевая кислота, является естественным компонентом желчи. Однако ее содержание в желчи в обычных условиях не превышает 5% общего пула желчных кислот.

При введении извне уменьшает насыщенность желчи холестерином за счёт угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и снижения секреции в желчь, что изменяет соотношение холестерина и желчных кислот в желчи в сторону последних, и приводит к уменьшению литогенности желчи. Это, полагают, предупреждает образование новых холестериновых камней и способствует растворению имеющихся.

В качестве холелитолитического средства применяется при холестериновых камнях желчного пузыря, при соблюдении условий, упомянутых выше.

Назначают внутрь в суточной дозе 8-15 мг/кг.

Урсодезоксихолевая кислота обладает, как считают, также гепатопротекторными свойствами. Встраиваясь в мембраны печеночных клеток, она делает их более устойчивыми к воздействию повреждающих факторов, а образуя нетоксичные комплексы с токсичными для гепатоцитов, малополярными желчными кислотами, уменьшает содержание таких факторов.

Наличие гепатопротекторных свойств позволяет использовать урсодезоксихолевую кислоту при токсических поражениях печени.

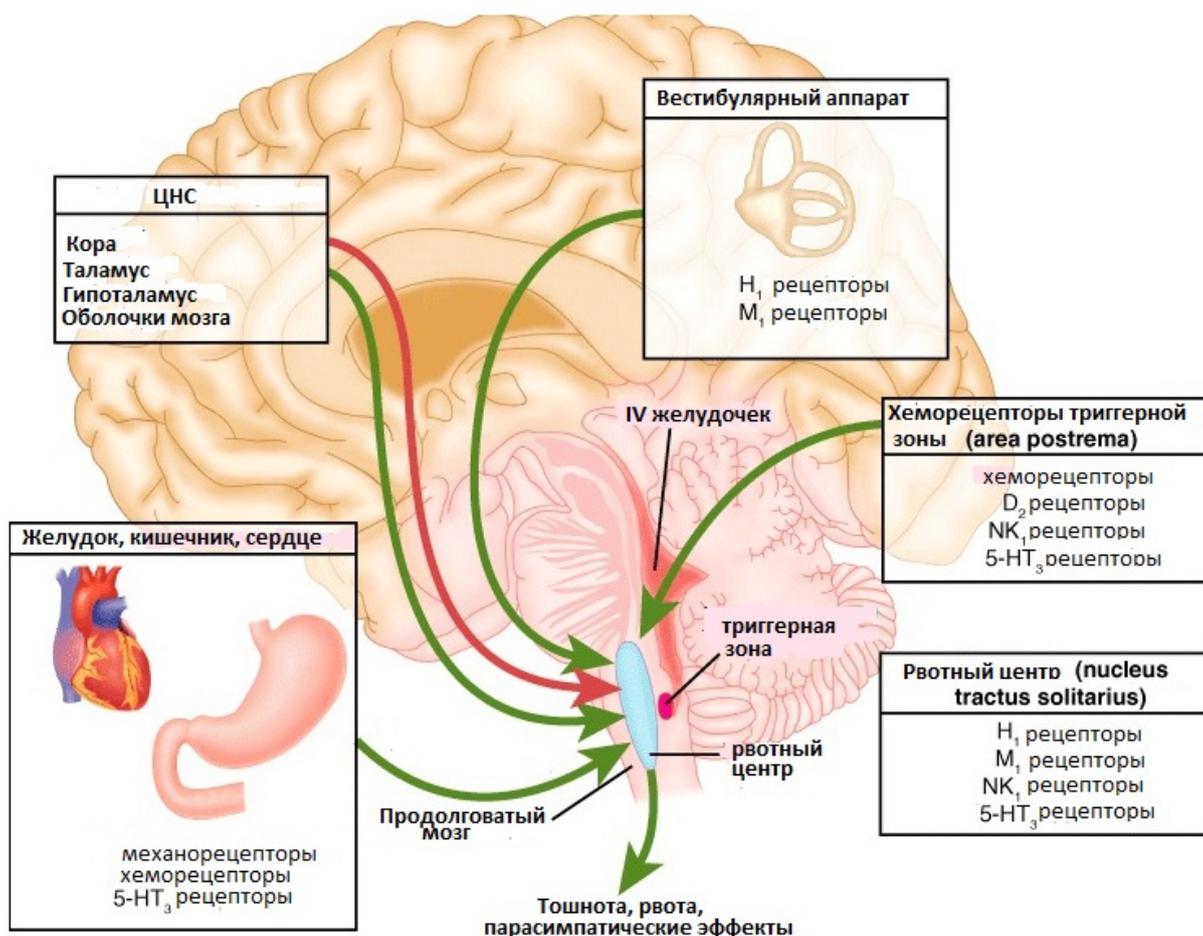
Ф.в.: капсулы по 0,25.

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖКТ

### РВОТНЫЕ И ПРОТИВРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота является следствием повышения активности нейронов рвотного центра. В активации рвотного центра принимают участие как центральные, так и периферические механизмы. Наиболее значимыми из центральных механизмов является активация хеморецепторов триггерной (пусковой) зоны. Из периферических – раздражение окончаний нервных волокон, иннервирующих слизистую оболочку желудка, тонкого кишечника, а также вестибулярного аппарата внутреннего уха.

В виде упрощенной схемы это может быть представлено следующим образом:



Факторы, которые приводят к возникновению рвотного рефлекса, вызывают активацию обозначенных на схеме рецепторов.

Лекарственные средства, влияющие на систему этих рецепторов могут либо вызывать рвотный рефлекс, либо его угнетать.

## РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Разделяют на 2 группы:

- с центральным механизмом действия (апоморфин гидрохлорид)
- с периферическим механизмом действия (сироп ипекакуаны, меди сульфат).

### Апоморфина гидрохлорид (Apomorphine hydrochloride)

Получен из морфина.

Оказывает возбуждающее влияние на дофаминовые D<sub>2</sub> рецепторы триггерной зоны, что приводит к активации рвотного центра и возникновению рвоты.

Используется при острых отравлениях, вызванных приемом токсических веществ внутрь или приемом недоброкачественных продуктов питания, при невозможности проведения промывания желудка.

При приеме внутрь как правило не эффективен. Назначают подкожно по 2-6 мг. Рвотное действие обычно проявляется в течение 3-5 минут. Если первая доза апоморфина рвотного действия не оказала, то повторное введение как правило неэффективно.

Апоморфин угнетает дыхание и должен с осторожностью использоваться у пациентов при отравлении веществами, подавляющими активность дыхательного центра.

Угнетающее влияние на дыхания и рвотное действие апоморфина может быть прекращено введением налоксона.

Применение апоморфина не дает также эффекта, если подавлена возбудимость рвотного центра (например при глубоком наркозе) или хеморецепторов пусковой зоны (например под влиянием антипсихотических средств).

Н.Э.: коллапс, галлюцинации, симптомы угнетения ЦНС.

Ф.в.: 0,1% раствор в ампулах по 1 мл.

### Сироп ипекакуаны (Sirup Ipecacuanae)

Рвотное средство эффективное при приеме внутрь.

Обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки, что при приеме внутрь приводит к стимуляции чувствительных нервных волокон и активации, как полагают, вследствие этого рвотного центра и возникновению рвоты.

Не исключено также, что содержащиеся в сиропе вещества (эметин и др.) могут оказывать прямое стимулирующее влияние на хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра. Однако такой механизм действия не является главным, так как рвотное действие ипекакуаны проявляется даже после приема таких противорвотных средств, как производные фенотиазина, подавляющих возбудимость рецепторов пусковой зоны.

Назначают внутрь по 15-30 мл с водой до 1 литра, при необходимости повторно через 15-30 минут.

Рвотное действие сиропа ипекакуаны может быть ослаблено при одновременном использовании активированного угля из-за адсорбции содержащихся в сиропе раздражающих веществ.

Следует учитывать, что рвотные средства нельзя использовать при коматозных состояниях, судорогах, а также при отравлении веществами, повышающими судорожную активность, например, аналептиками, отравлениях едкими щелочами и кислотами.

Ф.в.: флаконы по 30 мл.

### Меди сульфат (Cupri sulfas)

Медный купорос.

При приеме внутрь оказывает раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что приводит к рефлекторной активации рвотного центра.

Для индукции рвоты достаточно 15-20 мл в виде 1% раствора.  
В настоящее время в качестве рвотного средства не используется.

## ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация

- Антагонисты серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон)
- Антагонисты дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов
  - Производные бензамида (метоклопрамид, триметобензамид)
  - Производные фенотиазина (тиэтилперазин, перфеназин)
  - Производные бутирофенона (галоперидол)
- Блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов (дименгидринат, дифенилгидрамин, дипразин)
- Блокаторы мускариновых рецепторов (скополамин)
- Каннабиоиды (дронабинол)

### **Антагонисты серотониновых 5-HT<sub>3</sub> рецепторов**

#### **Ондансетрон (Ondansetron, син. Zofran)**

Противорвотное средство. Содержит в своей молекуле индольный фрагмент, проявляя таким образом структурное сходство с серотонином.

Блокирует 5-HT<sub>3</sub> серотониновые рецепторы триггерной зоны и такие же рецепторы, участвующие в передаче импульсов с глотки, желудка, верхних отделов тонкого кишечника на нейроны ядер солитарного тракта и препятствует таким образом активации рвотного центра. Это приводит к ослаблению рефлекторной релаксации верхних отделов желудка и нижнего пищеводного сфинктера, повышению тонуса и моторики желудка и понижению тонуса гладкой мускулатуры начальных отделов тонкого кишечника, что ослабляет ощущение тошноты и препятствует рефлюксу содержимого из 12-перстной кишки в желудок и пищевод и лежит в основе противорвотного действия.

В отличие от антагонистов дофаминовых рецепторов, не угнетает ЦНС, не вызывает экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии.

Применяют прежде всего для предупреждения и купирования рвоты у пациентов в послеоперационном периоде, а также обусловленной проведением лучевой и химиотерапии онкозаболеваний, лучевой болезнью.

Назначают внутрь по 8 мг 3 раза в день, или, при необходимости, внутривенно.

Из побочных эффектов наиболее частыми являются головная боль, головокружение, слабость, запор.

Ф.в.: таблетки 0,004 и 0,008, 0,4% раствор в ампулах по 2 мл.

#### **Гранисетрон (Granisetron, син. Kytril)**

Противорвотное средство близкое по фармакологическим свойствам к ондансетрону и используется по тем же показаниям, что и он.

Отличается несколько большей активностью, по крайней мере, если судить по используемым дозам.

Назначают внутрь по 1 мг 2 раза в день или внутривенно по 3 мг, при необходимости повторно до 3 раз в сутки. Из-за потенциальной угрозы резкого головокружения, тошноты и рвоты, внутривенное введение необходимо осуществлять путем медленной инфузии, предварительно содержимое ампулы следует развести в 20-50 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Ф.в.: таблетки по 0,001, 0,1% раствор в ампулах по 3мл.

### **Антагонисты дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов**

Противорвотное действие антагонистов дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов связано прежде всего с блокадой D<sub>2</sub> рецепторов триггерной зоны, что приводит к ослаблению ее стимулирующего влияния на рвотный центр.

Для антагонистов D<sub>2</sub> рецепторов характерно развитие серьезных побочных эффектов, связанных с блокадой дофаминовых рецепторов иной локализации, кроме отмеченной.

Блокируя рецепторы к дофамину в мезолимбической и мезофронтальной дофаминергических системах ЦНС, они могут вызывать депрессию. Аналогичное их действие в базальных ядрах головного мозга сопровождается появлением экстрапирамидных расстройств. Ограничивая влияние дофамина на лактотрофы передней доли гипофиза антагонисты D<sub>2</sub> рецепторов индуцируют гиперпролактинемию.

Наименее выражены побочные эффекты у производных бензамида и их применение в качестве противорвотных средств наиболее предпочтительно.

Из производных фенотиазина более избирательное противорвотное действие оказывает тиэтилперазин.

### **Метоклопрамид (Metoclopramide, син. Reglan, Cerucal)**

Производное бензамида.

Антагонист дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, в больших дозах блокирует также серотониновые 5-HT<sub>3</sub> рецепторы.

Взаимодействие с D<sub>2</sub> рецепторами триггерной зоны препятствует ее активации, что приводит к ослаблению ее стимулирующего влияния на рвотный центр и подавлению рвоты.

Способствует высвобождению ацетилхолина из окончаний холинергических нервных волокон мезентериального нервного сплетения и повышает чувствительность к нему М-холинорецепторов гладкой мускулатуры желудка. Повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет моторику и эвакуацию содержимого из желудка в 12-перстную кишку и далее ее транзит по тонкому кишечнику, не оказывая существенного влияния на секрецию пищеварительных желез и проявляя таким образом свойства не только противорвотного, но прокинетического (см. далее) средства.

Угнетая дофаминергические процессы в ЦНС, вызывает экстрапирамидные расстройства, депрессию, гиперпролактинемию, но антипсихотического действия, в отличие от производных фенотиазина, не оказывает.

В качестве противорвотного средства назначают внутрь по 10 мг 3 раза в день до еды и на ночь или, при необходимости, парентерально: внутривенно или внутримышечно по 10 мг 1-3 раза в сутки.

Из всех производных бензамида метоклопрамид является наиболее предпочтительным и наиболее эффективным антиэметиком.

Н.Э.: сухость во рту, сонливость (в связи с чем не следует принимать во время управления автотранспортом), тревога, экстрапирамидные расстройства, галакторея, аменорея, повышение массы тела, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01, 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

### **Тиэтилперазин (Thiethylperazine, син. Torecan)**

Пиперазиновое производное фенотиазина.

Подобно другим производным фенотиазина из группы нейролептиков, блокирует D<sub>2</sub> рецепторы к дофамину и ослабляет таким образом дофаминергические процессы в различных отделах головного мозга.

Блокируя D<sub>2</sub> рецепторы триггерной зоны, препятствует ее активации и приводит к ослаблению ее стимулирующего влияния на рвотный центр и подавлению вследствие этого рвоты.

В отличие от сходных по структуре антипсихотических средств, влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической, мезофронтальной, экстрапирамидной системах головного мозга выражено слабее, в связи с чем практически не оказывает угнетающего действия на ЦНС и реже вызывает экстрапирамидные нарушения.

Применяют для предупреждения и купирования тошноты и рвоты, в том числе при лучевой терапии и химиотерапии злокачественных новообразований, оперативных вмешательствах, заболеваниях ЖКТ.

Назначают по 6,5 мг внутрь или ректально. При необходимости вводят в тех же дозах внутримышечно 1-3 раза в сутки.

Из нежелательных эффектов вызывает сухость во рту, головокружение, ортостатическую гипотензию, экстрапирамидные расстройства.

Ф.в.: драже по 0,0065, суппозитории ректальные 0,0065, 0,65% раствор в ампулах по 1 мл (6,5 мг в ампуле).

#### **Блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub> и мускариновых M-холинорецепторов.**

Блокаторы гистаминовых рецепторов оказывают преимущественное влияние на рвоту, связанную с раздражением вестибулярного аппарата, также, как и M-холиноблокирующие средства.

Их используют в основном для профилактики укачивания, а также при морской и воздушной болезни.

#### **Дименгидринат (Dimenhydrinate, син. Dadalon)**

Комплексная соль дифенгидрамина (димедрола) с хлортеофиллином.

По противорвотной активности более эффективен по сравнению с дифенгидрамином.

Механизм противорвотного действия связан с блокадой H<sub>1</sub> гистаминовых и M-холинорецепторов в ЦНС.

Применяют для предупреждения и купирования тошноты и рвоты, связанных с нарушением функций вестибулярного аппарата, в том числе при морской и воздушной болезни, болезни Меньера.

Назначают внутрь по 50-100 мг 4–6 раз в сутки.

Из нежелательных эффектов отмечают сухость во рту и нарушение аккомодации, связанные с блокадой периферических M-холинорецепторов, гипотензию.

Ф.в.: табл. 0,05.

#### **Скоподерм - ТТС (Scopoderm - TTS)**

Трансдермальная терапевтическая система – специальным образом изготовленный пластырь, обеспечивающий длительное высвобождение действующего вещества с постоянной скоростью. Содержит 1,31 мг скополамина.

Используется для профилактики болезни укачивания: пластырь наклеивается за ушной раковиной за 12 часов до отъезда или вылета. Действие сохраняется в течение 72 часов.

Ф.в.: пластырь площадью 2,5 см<sup>2</sup>, содержащий 1,31 мг скополамина.

#### **Аэрон (Aeronum)**

Таблетки, содержащие 0,1 мг скополамина и 0,4 мг гиосциамина, в виде их камфорнокислых солей.

Используется по тем же показаниям, что и скоподерм: для предупреждения и лечения морской и воздушной болезни.

Назначают внутрь за 30-60 минут до отъезда по 1-2 таблетки, при необходимости повторно через 6 часов и далее по 1 таблетке 2 раза в день.

Н.Э.: сухость во рту, жажда, другие эффекты, связанные с блокадой M-холинорецепторов.

#### **Каннабиноиды**

#### **Дронабинол (Dronabinol, син. Marinol)**

Д-9-тетрагидроканнабинол – один из 61 различных каннабиноидов, выделенных из марихуаны.

Проникает в ЦНС и взаимодействует с специфическими рецепторами, обнаруженными в различных отделах головного мозга, в том числе, коре, гиппокампе, стриопаллидарной системе и мозжечке.

Вызывает различные эффекты, в том числе обладает противорвотным действием.

Однако потенциальная способность вызывать галлюцинации, дезориентацию, дисфорию, головокружение и другие нежелательные эффекты, характерные для каннабиноидов, ограничивают его применение лишь у больных с непереносимостью других противорвотных средств или рефрактерностью к ним.

Назначают внутрь.

Ф.в.: таблетки по 0,0025, 0,005 и 0,01.

### ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные вещества, избирательно повышающие моторику желудка и, по-видимому, начальных отделов тонкого кишечника и не оказывающие при этом влияния на их секреторную функцию.

Применяются в основном при пониженной моторной функции желудка.

Ослабление моторики желудка задерживает эвакуацию его содержимого, что может сопровождаться ощущением тяжести и дискомфорта после приема пищи, тошнотой, нарушением пищеварения и гастроэзофагеальным рефлюксом, рвотой.

Лекарственные вещества, которые в настоящее время используются в качестве прокинетиков, относятся к 2 группам:

- производные бензамида (метоклопрамид, цизаприд)
- производные бензимидазола (домперидон)

#### **Метоклопрамид (Metoclopramide, син. Reglan, Cerucal)**

Блокирует дофаминовых  $D_2$  рецепторы, а в больших дозах блокирует также серотониновые  $5-HT_3$  рецепторы.

Хотя точный механизм влияния на моторику не установлен, считают, что метоклопрамид усиливает высвобождение из нервных сплетений стимулятора моторики ацетилхолина. Кроме этого, он повышает чувствительность гладкой мускулатуры к стимулирующему действию ацетилхолина.

Метоклопрамид усиливает моторику желудка, ускоряет опорожнение желудка и транзит содержимого по тонкому кишечнику.

Метоклопрамид также ослабляет рефлекторную релаксацию верхних отделов желудка и усиливает сокращение антральных отделов, что препятствует рефлюксу (обратному забрасыванию) содержимого из 12-перстной кишки в желудок и пищевод и лежит в основе его противорвотного действия. Этот эффект связан с блокадой  $D_2$  рецепторов триггерной зоны рвотного центра.

Метоклопрамид вызывает большинство из побочных эффектов, характерных для блокады дофаминергических процессов в ЦНС: экстрапирамидные расстройства, депрессию, гиперпролактинемию, но антипсихотического действия не оказывает.

Применяют при гипокинезии желудка, в том числе, после ваготомии, изжоге, рефлюксной болезни, тошноте и рвоте, вызванных различными причинами, в том числе при беременности.

Назначают внутрь по 10 мг 3-4 раза в день после еды и на ночь, при необходимости можно вводить внутривенно или внутримышечно по 0,1 мг/кг 1-4 раза в сутки.

Ф.в.: таблетки 0,005 и 0,01, 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

#### **Цизаприд (Cisapride, син. Cisap, Prepulsid, Coordinax)**

Цизаприд также вызывает усиление высвобождения ацетилхолина из нервных сплетений кишечника. Однако он не действует на дофаминовые рецепторы и не вызывает в связи с этим экстрапирамидных нарушений, депрессии и гиперпролактинемии. Полагают, что цизаприд является агонистом серотониновых  $5-HT_4$  рецепторов.

Подобно метоклопрамиду, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет моторику и эвакуацию содержимого из желудка в 12-перстную кишку и далее его транзит по тонкому кишечнику, не оказывая существенного влияния на секрецию пищеварительных желез, проявляя таким образом свойства прокинетического средства.

В отличие от метоклопрамида усиливает моторику толстого кишечника и может вызвать диарею.

Используется по тем же показаниям, что и метоклопрамид: гипокинезия желудка и кишечника, в том числе при сахарном диабете, поражении спинного мозга, гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, функциональные нарушения пищеварения.

Назначают внутрь по 5-10 мг 3-4 раза в день перед едой.

Н.Э.: диарея, боли в животе, головные боли, головокружение, возможны судороги.

Ф.в.: таблетки 0,005 и 0,01, суспензия для приема внутрь.

### **Домперидон (Domperidon, син. Motilium)**

Производное бензимидазола.

Не смотря на различия в структуре, оказывает на моторику желудка и кишечника действие сходное с таковым метоклопрамида: повышает тонус гладкой мускулатуры, тормозит рефлекторную релаксацию верхних отделов желудка, стимулирует перистальтические движения антрально-дуоденального отдела и ускоряет эвакуацию содержимого в 12-перстную кишку и его транзит по тонкому кишечнику.

Механизм действия связан с блокадой дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов и усилением в связи с этим высвобождения из нервных сплетений кишечника стимулятора моторики ацетилхолина.

В отличие от метоклопрамида, плохо проникает в ЦНС и не вызывает паркинсонизма и депрессии. Однако дофаминовые рецепторы гипофиза блокирует и выделение пролактина усиливает.

Используется при гипокинезии желудка и кишечника и рассматривается в настоящее время в качестве одного из основных прокинетических средств.

По противорвотному действию уступает метоклопрамиду.

Назначают внутрь по 10-20 мг 3 раза в день и ректально по 30-60 мг 3-4 раза в день.

Н.Э.: сухость во рту, диарея, боли в животе, аллергические реакции, галакторея, гинекомастия.

Ф.в.: таблетки 0,01, суппозитории 0,01 и 0,03.

## **СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (ЛАКСАТИВЫ)**

Это средства, облегчающие дефекацию.

Классификация:

- Слабительные средства, увеличивающие объем кишечного содержимого: гидрофильные коллоиды и неперевариваемые растительные волокна (метилцеллюлоза, ламинарид)
- Осмотические слабительные: неорганические соли (магния сульфат), лактулоза
- Слабительные средства, раздражающего типа: средства, содержащие антрагликозиды (лекарственные средства сенны), производные дифенилметана (бисакодил, фенолфталеин), касторовое масло, натрия пикосульфат
- Слабительные средства, размягчающие каловые массы: докюзат натрий, вазелиновое масло.

### **Слабительные средства, увеличивающие объем кишечного содержимого**

Слабительные этого типа содержат в своем составе большое количество растительных полисахаридов или их полусинтетические аналоги, которые не перевариваются в ЖКТ.

Попав в толстый кишечник, они связывают воду и набухают, образуя гель. Объем содержимого толстой кишки увеличивается, стенки ее растягиваются, что и стимулирует перистальтику. Слабительный эффект развивается постепенно: в течение 1-3 дней, в связи с чем при острых запорах эти средства самостоятельно не применяют. Они показаны для лечения хронических или привычных запоров, но могут применяться и при тенденции к поносам, благодаря способности абсорбировать жидкость, что способствует формированию каловых масс.

### Осмотические слабительные

Указание на их механизм действия содержится в названии. Осмотические слабительные, будучи плохо адсорбируемыми веществами, создают высокое осмотическое давление в просвете кишечника, что вызывает приток жидкости, повышение объема кишечного содержимого и стимуляцию вследствие этого перистальтики.

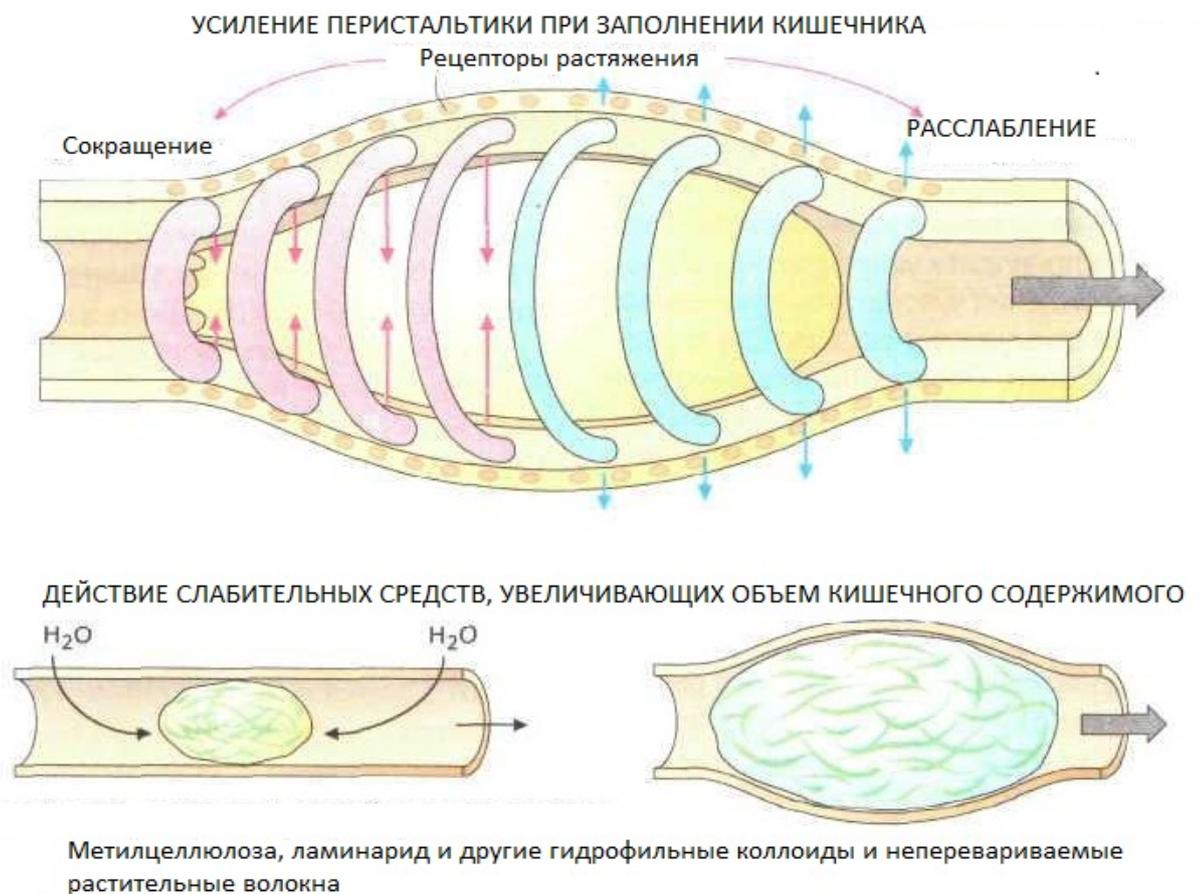
Слабительный эффект развивается быстро или медленно в зависимости от используемого средства, его дозы и способа введения: у солевых слабительных – быстро, как правило в течение 1-8 часов, в связи с чем они могут быть назначены в ситуациях, требующих быстрого опорожнения кишечника, действие остальных развивается постепенно – в течение 1-3 суток.

Недостаток осмотических слабительных: значительные потери воды и электролитов.

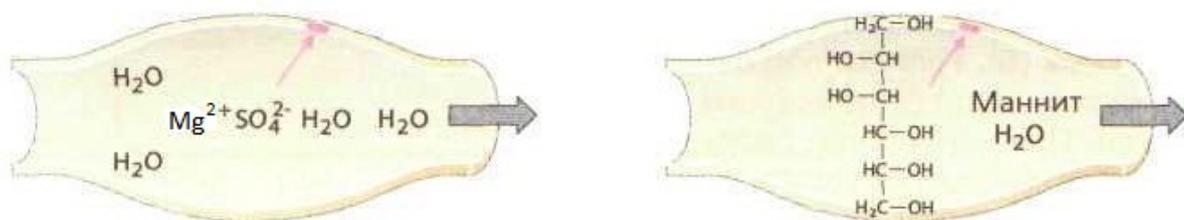
### Слабительные средства, раздражающего типа

Слабительные средства раздражающего типа оказывают раздражающее действие на рецепторы, локализованные в стенке толстого кишечника и таким образом стимулируют его перистальтику. Кроме этого, они могут увеличивать проницаемость слизистой кишечника, в результате чего вода и электролиты накапливаются в просвете кишки.

Поскольку слабительные раздражающего типа действуют главным образом на толстый кишечник, слабительный эффект обычно не развивается ранее чем через 6 часов. Выраженность эффекта варьирует в зависимости от индивидуальной чувствительности и содержания действующих веществ в используемых лекарственных формах и может проявиться неоднократно. Их применяют обычно на ночь.



### ДЕЙСТВИЕ ОСМОТИЧЕСКИХ СЛАБИТЕЛЬНЫХ



### ДЕЙСТВИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ТИПА



### Слабительные средства, размягчающие каловые массы

Как правило это поверхностно активные вещества. Взаимодействуя с частичками кала, они разрывают, разрыхляют каловые массы, увеличивают проникновение в них воды и способствуют таким образом их размягчению и разжижению, что облегчает дефекацию.

Применяют у пациентов с твердым стулом.

### Особенности фармакологических свойств основных представителей

#### Метилцеллюлоза (Methylcellulose)

Полусинтетический полисахарид, который не переваривается в ЖКТ. Попав в толстый кишечник связывает воду, набухает, образуя гель. Объем содежимого толстой кишки увеличивается, стенки ее растягиваются, что стимулирует перистальтику.

Назначают внутрь по 1,0 – 1,5 3 раза в день

При приеме в рекомендуемых дозах слабительный эффект развивается постепенно в течение 1 – 3 дней.

Благодаря способности абсорбировать жидкость и формировать каловые массы может применяться также при тенденции к поносам.

Н.Э.: обструкция пищевода и кишечника.

Ф.в.: капсулы по 0,5.

#### Ламинарид (Laminaridum)

Лекарственное средство, получаемое из морской капусты (*Laminaria saccharina*).

Содержит комплекс плохо перевариваемых в ЖКТ полисахаридов.

Действует подобно другим слабительным, увеличивающим объем кишечного содержимого: в толстом кишечнике набухает, связывая воду, что приводит к увеличению объема кишечного содержимого и рефлекторной активации перистальтики.

Применяют при хронических запорах.

Назначают внутрь по 5,0-10,0, запивая водой, 1-3 раза в сутки после еды.

Слабительный эффект развивается в течение 1-3 дней.

Ф.в.: гранулы по 50,0.

#### Магнезий сульфат (Magnesium sulfate, син. Magnesii sulfas)

Солевое слабительное.

Плохо всасывается из кишечника, в связи с чем после приема внутрь повышает осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды (а также ядов, токсинов) и вызывает увеличение содержимого кишечника, растяжению кишки и рефлекторную стимуляцию перистальтики.

Действие развивается в зависимости от дозы через 1 – 8 часов, в связи с чем может быть назначен в ситуациях, требующих быстрого опорожнения кишечника, например при отравлениях.

Обладает также холекинетическим действием, которое обусловлено, как полагают, увеличением секреции холецистокинина клетками слизистой оболочки 12-перстной кишки и сопровождается расслаблением сфинктера Одди, усилением сокращения желчного пузыря и повышением оттока желчи в просвет кишечника.

Применяют как слабительное при острых отравлениях и запорах.

Назначают внутрь по 10,0 – 30,0 в полстакане теплой воды.

Сходным действием обладает также натрия сульфат.

Н.Э.: дегидратация организма, боли в животе.

Ф.в.: порошок.

### **Лактулоза (Lactulose, син. Duphalac, Portalac)**

Синтетический дисахарид. Устойчив к действию амилазы панкреатического сока и плохо всасывается из кишечника.

Принятый внутрь, повышает осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды (а также ядов, токсинов), вызывает увеличение объема содержимого кишечника и стимулирует его перистальтику.

Для лечения запоров назначают внутрь по 10,0 – 30,0 1 раз в сутки обычно утром во время еды.

При приеме в рекомендуемых дозах слабительный эффект развивается постепенно, в течение 1 – 3 дней.

Благодаря способности усиливать выведение из организма аммиак применяется при печеночной коме и прекомахотозных состояниях у больных с хроническими заболеваниями печени. По таким показаниям лактулозу применяют внутрь по 10,0 – 30,0 3 раза в сутки.

Из нежелательных эффектов возможно появление тошноты, метеоризма, диареи.

Ф.в.: порошок для приема внутрь в пакетиках по 5,0 и 10,0; 50% сироп во флак. по 200 мл и 66,7% во флак. по 200, 500 и 1000 мл.

### **Лекарственные средства сенны**

Самые распространенные из растительных слабительных средств.

Относятся к слабительным раздражающего типа.

Содержащиеся в листьях сенны (*Cassia acutifolia* Del. или *Cassia angustifolia* Vahl.) антрахиноновые гликозиды (сеннозиды) в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры разрушаются. Высвобождающиеся агликоны (эмодин и др.) оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника, стимулируют его перистальтику, а также нарушают всасывание воды и электролитов, в результате чего они накапливаются в просвете кишечника, что увеличивает объем кишечного содержимого.

Слабительный эффект обычно не развивается ранее чем через 6 часов. Выраженность эффекта варьирует в зависимости от индивидуальной чувствительности и может проявляться неоднократно.

Применяют обычно на ночь.

Н.Э.: спастические боли в животе, тошнота, при длительном применении атония толстого кишечника, нарушение электролитного баланса.

**Лист сенны (Folium Sennae).** Брикетты по 75,0, разделенные на 10 долек. Две дольки заливают стаканом кипятка, кипятят 5 минут, настаивают в течение часа, процеживают, дают остыть и принимают внутрь по 1 столовой ложке 1 – 3 раза в день.

**Таблетки экстракта сенны (Tabulettae Extracti Sennae sicci).** Содержат 0,3 сухого экстракта из листьев сенны. Назначают внутрь по 1-2 таблетке 2 – 3 раза в день перед едой или по 1-2 таблетке на ночь и утром натощак.

**Сенаде (Senade).** Таблетки, содержащие по 13,5 кальциевых солей сеннозидов А и В, что соответствует 0,6 листьев сенны в виде порошка.

Назначают внутрь перед едой по 1 таблетке, обычно на ночь. При необходимости дозу можно увеличить до 2-3 таблеток.

**Глаксенна (Glaxenna).** Таблетки аналогичные по составу и действию таблеткам «Сенаде».

Сходным действием обладают, также содержащие антрагликозиды, лекарственные средства коры крушины (*Frangula alnus* Mill.), и экстракт ревеня (*Rheum palmatum* L.). Последний содержит танины и может использоваться также как вяжущее (astrigent) средство.

#### **Фенолфталеин (Phenolphthaleinum, син. Purgenum, Easylax)**

Производное дифенилметана. Относится к слабительным средствам раздражающего типа. Вызывает раздражение рецепторов слизистой кишечника и стимулирует перистальтику, одновременно нарушает всасывание воды и электролитов, в результате чего они накапливаются в просвете кишечника, что увеличивает объем кишечного содержимого.

Действует главным образом на толстый кишечник, в связи с чем слабительный эффект обычно не развивается ранее чем через 6 часов. Выраженность эффекта варьирует в зависимости от индивидуальной чувствительности и может продолжаться в течение 2-3 дней.

Применяют обычно на ночь.

Назначают внутрь по 0,1-0,2, при необходимости 0,3 на прием.

Н.Э.: спастические боли в животе, розовое окрашивание мочи и кала, аллергические реакции, в том числе эпидермальный некролиз. При длительном применении – дегенерация нейронов толстого кишечника с развитием его атонии.

Ф.в.: табл., драже по 0,05 и 0,1.

#### **Бисакодил (Bisacodil, син. Dulcolax, Laxocodyl)**

Сходен по структуре и действию с фенолфталеином и так же как и он относится к слабительным стимулирующего типа.

В ситуациях не требующих немедленного опорожнения кишечника, бисакодил рекомендуют принимать внутрь в виде драже. Драже покрыто специальной оболочкой, обеспечивающей высвобождение действующего начала в просвете толстого кишечника. Слабительный эффект при этом обычно развивается через несколько часов. Назначают по 2 драже 1 раз в день на ночь, при необходимости доза может быть увеличена до 4 драже.

В случаях, когда требуется быстрое опорожнение кишечника (например, перед операцией или рентгенологическом исследовании у лежачего больного), рекомендуется назначать бисакодил в виде ректальных суппозиторий, обычно по одной, реже двух свечей вводимых в прямую кишку. Эффект при этом развивается в течение часа.

Ф.в.: драже по 0,005, суппозитории ректальные по 0,01.

#### **Касторовое масло (Oleum Ricini, син. Castor oil).**

Получают из семян растения клещевины. Образующаяся из него под влиянием липазы панкреатического сока рицинолевая кислота обладает поверхностной активностью и, подобно другим анионным сурфактантам, угнетает абсорбцию воды и электролитов из тонкого кишечника и оказывает прямое стимулирующее влияние на рецепторы стенки кишечника, что приводит к стимуляции перистальтики.

Слабительный эффект развивается быстро, в течение 1-6 часов и проявляется сильно, в связи с чем касторовое масло не следует назначать на ночь.

При приеме касторового масла, также как и приеме других слабительных стимулирующего типа, может иметь место рефлекторное сокращение мускулатуры матки.

Назначают внутрь по 15,0 –30,0 на прием.

Применение касторового масла противопоказано при отравлении жирорастворимыми веществами.

Ф.в.: флаконы по 25 мл, капсулы по 1,0.

#### **Натрия пикосульфат (Sodium picosulfate, син. Guttalax, Laxugal)**

Слабительное средство, производное трифенолметана.

Также относится к слабительным средствам раздражающего типа. Действие связывают с образующимся под влиянием ферментов микрофлоры толстого кишечника активного метаболита, оказывающего стимулирующее влияние на рецепторы слизистой толстой кишки, что в конечном итоге приводит к усилению моторики кишечника и способствует наступлению дефекации.

Слабительный эффект развивается через 6-12 часов.

Назначают внутрь по 10-20 капель на ночь, при необходимости дозу можно повысить до 30 капель на прием.

Не следует принимать длительно из-за возможного нарушения электролитного баланса, а также дегенерации нейронов толстого кишечника и развития вследствие этого его атонии.

Ф.в.: 0,75% р-р (капли) во флак. по 10, 15 и 30 мл, с содержанием 7,5 мг натрия пикосульфата в 1 мл (15 капель).

#### **Докузат натрия (Docusate sodium, син. Colace)**

Поверхностно активное вещество (сурфактант).

Входит в состав лекарственных средств как вспомогательный компонент (эксципиент), способствующий распаду лекарственной формы при соприкосновении ее с жидкостью и высвобождению вследствие этого действующего начала.

При приеме внутрь, а также при введении в прямую кишку в качестве самостоятельного средства разрыхляет, разрушает плотные каловые массы, способствуя таким образом пенетрации в них жидкости, что приводит к их разрыхлению, размягчению и облегчает, вследствие этого, дефекацию.

Применяют внутрь по 300-500 мг в сутки, ректально – по 50-120 мг.

Н.Э: диарея, тошнота, спазмы в животе, жжение при введении в прямую кишку.

Ф.в.: капс. по 0,05, 0,1, 0,24 и 0,25, табл. по 0,1, сироп с содержанием по 50, 60 и 150 мг в 15 мл, раствор 50мг/мл.

#### **Вазелиновое масло (Oleum Vaselini, син. Liquid paraffin)**

При приеме внутрь размягчает каловые массы. Оказывает слабое стимулирующее влияние на моторику тонкого кишечника.

Применяют при хронических запорах.

Назначают внутрь по 20-40 мл в сутки.

Нежелательные эффекты: атония кишечника, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и других лекарств.

Ф.в.: флаконы по 30 мл.

### **АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, используемые для лечения диареи. Относятся к симптоматическим средствам. Их применени направлено на снижение частоты дефекаций, а не на устранение причины, вызвавшей расстройство стула.

С такими целями используют опиоиды (лоперамид, дифеноксилат) и адсорбирующие средства (каолин, смекта).

#### **Дифеноксилат (Diphenoxilat, син. Lomotil)**

Синтетический опиоид. Является слабым агонистом опиатных рецепторов.

Возбуждая опиатные рецепторы в нервных сплетениях кишечника, вызывает уменьшение высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний и ослабление его стимулирующего влияния на гладкую мускулатуру и торможение перистальтики.

Подавляет также секрецию пищеварительных желез, что уменьшает содержание жидкости в просвете кишечника и способствует оформлению каловых масс.

Действие при приеме внутрь развивается в течение часа и сохраняется после однократного приема в течение 4 часов.

При использовании в рекомендуемых дозах не вызывает наркотического эффекта, однако в более высоких дозах может вызвать эйфорию, а при длительном применении привести к лекарственной зависимости.

Применяется для симптоматического лечения диареи.

Назначают внутрь по 5 мг 3 – 4 раза в сутки.

Н.Э.: тошнота, рвота, паралитический илеус, аллергические реакции.

Ф.в.: таблетки, содержащие 2,5 мг дифеноксилата и 25 мкг атропина сульфата (с целью уменьшить вероятность злоупотребления лекарством).

#### **Лоперамид (Loperamide, син. Imodium)**

Синтетический опиоид, сходный по структуре с дифеноксилатом. Подобно дифеноксилату, является слабым агонистом опиоидных рецепторов и оказывает угнетающее влияние на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта, что способствует появлению оформленного стула и сопровождается уменьшением частоты дефекаций.

В отличие от дифеноксилата плохо всасывается из ЖКТ и не проникает через ГЭБ, в связи с чем не оказывает влияния на ЦНС.

Применяют внутрь по 4 мг на первый прием, в последующем по 2 мг после каждого жидкого стула, но не более 6 раз. Суточная доза не должна превышать 16 мг. При отсутствии очевидного терапевтического эффекта в течение 2 дней, препарат следует отменить.

Из нежелательных эффектов отмечают аллергические реакции, головокружение, запор, тошноту, рвоту.

Ф.в.: таблетки и капсулы по 0,002, раствор для приема внутрь с содержанием 1 мг лоперамида в 5 мл.

#### **Каолин (Kaolin) или Белая глина (Bolus alba)**

Гидратный силикат алюминия.

Адсорбирует жидкость и способствует образованию оформленного кала и уменьшению частоты стула.

Применяют для симптоматического лечения диареи обычно в комбинации с другими лекарственными средствами

#### **Диосмектит (Diosmectit, син. Smecta)**

Диоктаэдрический смектит.

Вещество природного происхождения, предназначенное для приема внутрь в виде суспензии. Обладает адсорбирующими и обволакивающими свойствами, а также, вследствие взаимодействия с гликопротеинами слизи, вяжущим действием. Последнее вызывает уплотнение коллоидов и образование на поверхности слизистой оболочки кишечника защитной пленки, предохраняющей окончания чувствительных нервов от раздражения, ограничивает секрецию, экссудацию и способствует подавлению воспалительной реакции. В совокупности это, как полагают, способствует образованию оформленного кала и уменьшению частоты стула.

Применяют для симптоматического лечения острой и хронической диареи.

Назначают по 3 пакетика. Предварительно содержимого каждого пакетика растворяют в полстакане воды. При необходимости, в начале лечения суточная доза может быть увеличена вдвое.

Ф.в.: порошок в пакетиках по 3,0 для приготовления суспензии для приема внутрь.

## **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ**

Традиционно, среди лекарственных средств подобного типа выделяют 2 группы:

1. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение (или гемопоэз)
2. Лекарственные средства, оказывающие влияние на свертывание крови (или гемостаз).

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ**

К этой группе относятся лекарственные средства, которые используются для стимуляции эритро- и лейкопоэза.

Классификация

I. Средства, стимулирующие эритропоэз

- Лекарственные средства железа
  - Для энтерального введения (железа сульфат, железа fumarat, железа глюконат, железа лактат, железа хлорид)
  - Для парентерального введения (венофер, феррум-лек)
- Лекарственные средства эритропоэтина
- Цианокобаламин, кислота фолиевая

II. Средства, стимулирующие лейкопоэз: натрия нуклеинат, пентоксил, метилурацил, калия оротат и лекарственные средства колониестимулирующих факторов (филграстим, сарграмостим).

### **СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ**

#### **Лекарственные средства железа**

Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина и многих ферментов.

В обычных условиях поступает в организм с пищей. Всасывается преимущественно в 12-перстной кишке с помощью активного транспорта прежде всего в виде двухвалентного иона, в связи с чем наличие соляной кислоты (переводит молекулярное железо в ионизированную форму) и аскорбиновой кислоты (восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное) способствует всасыванию железа из ЖКТ.

Поступившее в кровь железо связывается со специальным транспортным белком трансферрином, каждая молекула которого может связать по два атома железа в трехвалентной форме и транспортируется в тканевые депо, где используется или храниться в связанном состоянии в виде ферритина или гемосидерина.

Выводится железо из организма с желчью, а также почками и потовыми железами. Невсосавшаяся часть удаляется при десквамации эпителия слизистой кишечника.

При дефиците железа (недостаточное содержание в пище, нарушение всасывания, дефиците трансферринов, кровопотеря, избыточное потребление) развивается гипохромная железодефицитная анемия.

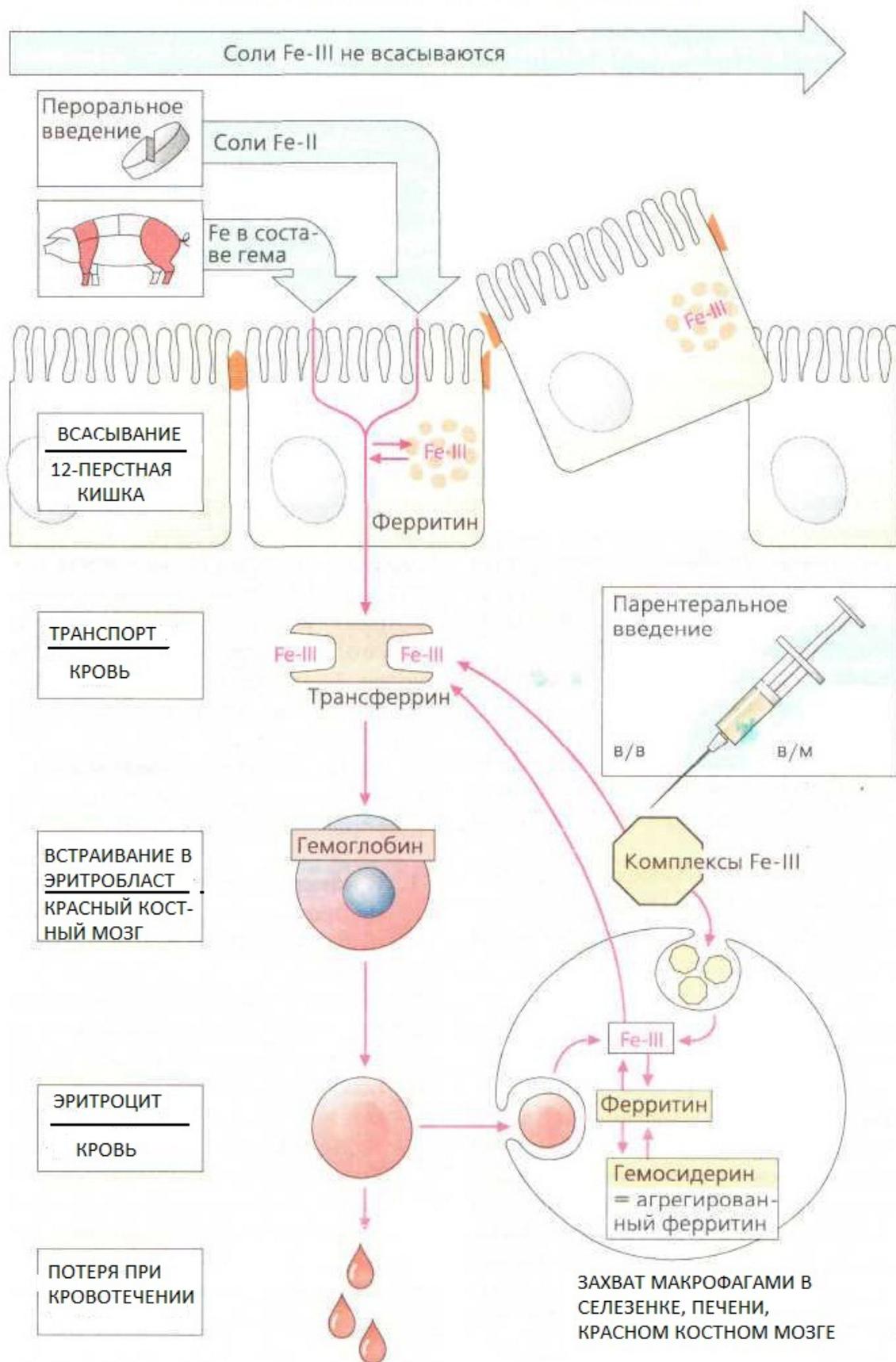
Лечение больных железодефицитными анемиями проводится пероральным или парентеральным введением лекарственных средств железа. Если абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта сохранена, при введении внутрь лекарственные средства железа будут действовать так же быстро и полно, как и при их парентеральном введении.

#### **Лекарственные средства железа для энтерального введения**

Так как железо из желудочно-кишечного тракта всасывается лучше всего в виде двухвалентного иона, для коррекции его дефицита при лечении гипохромных анемий используют прежде всего его соли. К ним относятся железа сульфат, железа fumarat, железа глюконат, железа хлорид и железа лактат.

При лечении железодефицитной анемии рекомендуемая суточная доза железа должна составлять 150-300 мг для взрослых и 2-5 мг/кг для детей. Зная содержание железа в том или ином средстве можно легко рассчитать дозу выбранной для лечения лекарственной формы. Пациентам, которые не могут переносить указанные дозы железа, можно назначать более низкие. В этом случае коррекция дефицита наступит позднее.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ



Продолжительность лечения определяют индивидуально под контролем содержания сывороточного железа. При выраженных клинических проявлениях недостаточности железа продолжительность лечения составляет 3–6 месяцев. После нормализации содержания гемоглобина терапию следует продолжать еще около двух месяцев, до насыщения депо железа в организме

Побочные эффекты при пероральном приеме лекарственных средств железа обычно проявляются тошнотой, дискомфортом в эпигастральной области, спастическими болями в животе, запорами, диареей. Эти эффекты как правило дозозависимы и проходят при снижении дозы или при приеме лекарства во время или сразу же после еды.

У пациентов, принимающих лекарственные средства железа перорально, кал становится черным из-за образующегося при взаимодействии с сероводородом в просвете кишечника сульфида железа, что может затруднить своевременную диагностику желудочно-кишечного кровотечения, одним из клинических симптомов которого является появление черного дегтеобразного стула – мелены.

#### **Железа сульфат (Ferrous sulfate, син. Ferrosi sulfas)**

$\text{FeSO}_4$  или  $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$

Содержит в зависимости от степени гидратированности от 10 до 30% железа в виде 2-х валентного иона.

Будучи ионизированным двухвалентным ионом, железо хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, переносится в красный костный мозг, где используется для синтеза гемоглобина, что вызывает повышение его содержания в образующихся эритроцитах и способствует нормализации эритропоза и ослаблению проявлений гипохромной анемии.

Применяют для профилактики и лечения железодефицитных анемий.

Назначают внутрь после еды по 0,3–0,5 3–4 раза в день.

Н.Э.: запоры, окрашивание экскрементов в черный цвет, потемнение зубов, нарушение всасывания тетрациклинов.

#### **Активферрин (Aktiferrin)**

Лекарственное средство железа сульфата.

Капсулы содержащие 113,85 мг железа сульфата (34,5 мг железа), а также D,L-серина 129 мг.

Назначают внутрь до еды по 1 капсуле 2-3 раза в день. По мере нормализации эритропоза переходят на поддерживающую терапию по 1 капсуле в день.

Для применения у детей выпускается также в виде сиропа и капель.

#### **Активферрин-компози́тум (Aktiferrin compositum)**

Капсулы, содержащие в отличие от активферрина, также фолиевую кислоту и цианокобаламин.

Применяют при дефиците железа и фолиевой кислоты. Назначают внутрь во время еды по 1 капсуле в сутки.

#### **Тардиферон (Tardyferon)**

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 256,3 мг железа сульфата (80 мг железа), а также аскорбиновой кислоты 30 мг и мукопротеазы 80 мг.

Наличие аскорбиновой кислоты и мукопротеазы, полученной из слизистой оболочки кишечника, как полагают, улучшает всасывание железа.

Назначают внутрь по 1–2 таблетке в день для лечения и профилактики железодефицитной анемии, в том числе у беременных.

#### **Сорбифер дурӯлес (Sorbifer durules)**

Таблетки, покрытые оболочкой, в состав которых входит железа сульфат 320 мг (100 мг железа) и аскорбиновой кислоты 60 мг, изготовленные таким образом, что обеспечивает длительное высвобождение ионов двухвалентного железа. Это, как

считают, препятствует чрезмерному поступлению ионов железа в ЖКТ, что ослабляет их раздражающее действие на слизистую оболочку.

Назначают внутрь по 1 драже 2 раза в сутки.

### **Гемофер (Hemofer)**

Капли, содержащие по 157 мг железа сульфата (45 мг железа) в 1 мл. В 1 капле гемофера содержится приблизительно 1,5 мг железа.

Лекарственное средство предназначено прежде всего для применения у детей

Назначают внутрь натощак, или между приемом пищи с водой или соком.

Более часто, по сравнению с другими лекарственными формами (капсулы, таблетки в оболочке) вызывает потемнение зубов из-за образования сульфида железа, образующегося вследствие реакции в ротовой полости с сероводородом, особенно при наличии кариеса. В связи с чем рекомендуют принимать лекарство через соломинку или полоскать рот сразу же после его применения.

Ф.в.: капли по 10 мл во флаконе.

### **Гемофер пролонгатум (Hemofer prolongatum)**

Драже, содержащие 325 мг железа сульфата безводного (105 мг железа).

Лекарственная форма железа сульфата пролонгированного действия. Обеспечивает медленное высвобождение сульфата железа, что, как считают, препятствует чрезмерному поступлению ионов железа в ЖКТ и ослабляет его раздражающее действие на слизистые.

Назначают внутрь по 1 драже в день.

Аналогичным по составу и действию является лекарственное средство «Ферроградумет» (Ferro-gradumet). Выпускается в виде таблеток, содержащих по 325 мг железа сульфата безводного (105 мг железа).

### **Железа глюконат (Ferrous Gluconate)**

$[\text{НОСН}_2\text{-СНОН-СНОН-НСОН-СНОН-СОО}^-]_2 \text{Fe}^{2+} \times 2\text{H}_2\text{O}$

Содержит приблизительно 11,5% железа в виде двухвалентного иона.

Подобно сульфату, является солью 2-х валентного железа. В таком виде ионизированное железо хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В крови связывается с белками плазмы и переносится в красный костный мозг и другие ткани (ретикулоэндотелиальную систему, клетки печени, мышечную ткань) и восполняет таким образом дефицит железа в организме

Способствует нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов в крови и используется для лечения и профилактики железодефицитных анемий.

Назначают внутрь после еды взрослым с лечебными целями по 4 – 6 таблеток в день и с профилактическими целями – по 2 таблетке в сутки. Детям назначают в виде сиропа.

Ф.в.: таблетки по 0,3, 6% сироп во флак. по 110 мл.

### **Железа фумарат (Ferrous fumarate)**

$[\text{O-CO-CH=CH-CO-O}^-] \text{Fe}^{2+}$

Соль двухвалентного железа и фумаровой кислоты. Содержит приблизительно 32,8% железа.

Характеризуется высокой биодоступностью, так как ионы двухвалентного железа хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, а фумаровая кислота, как считают, способствует этому процессу.

При железодефицитных анемиях назначают внутрь в суточной дозе 350 мг.

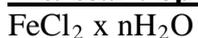
### **Хеферол (Heferol)**

Лекарственное средство железа фумарата

Капсулы, содержащие железа фумарата 350 мг (100 мг железа). Наличие капсулы препятствует контакту ионов железа со слизистой ротовой полости и желудка и ослабляет таким образом их раздражающее действие.

Назначают внутрь натощак за полчаса до еды обычно по 1 капсуле, при необходимости по 2 капсулы в сутки.

### **Железа хлорид (Ferrous chloride)**



Содержит в своем составе около 20% железа в виде иона  $\text{Fe}^{2+}$ .

Также является солью двухвалентного железа и подобно большинству аналогичных солей характеризуются высокой биодоступностью при приеме внутрь, что обеспечивает максимально быстрое восстановление его содержания в организме.

Используется, как и рассмотренные выше лекарственные средства железа, для профилактики и лечения железодефицитных гипохромных анемий.

Назначается внутрь в суточной дозе 4-6 мг/кг с лечебными целями и 2 мг/кг – с профилактическими.

### **Железа лактат (Ferrous lactate)**



Железа закисного лактат, как и другие закисные соединения железа лучше всасываются из желудочно-кишечного тракта, чем окисные и в меньшей степени раздражают слизистые.

Назначают при гипохромных анемиях по 1,0 3-5 раз в день.

В настоящее время имеет ограниченное применение.

Ф.в.: порошок.

### **Лекарственные средства железа для парентерального применения**

Парентеральное введение железа следует использовать только в случаях доказанного дефицита железа при невозможности больного абсорбировать железо при приеме внутрь, плохой переносимости пероральных средств железа, а также у пациентов с хронической кровопотерей, потери железа при которой не могут быть компенсированы приемом его лекарственных средств через рот.

Общее количество железа, необходимого для восстановления его запасов в организме с помощью лекарственных форм для парентерального введения, можно рассчитать по специальным формулам, например: требуемое количество элементарного железа в мг = масса пациента в кг  $\times 2,5 \times [16,5 - (1,3 \times \text{содержание гемоглобина в крови больного в г/100 мл})]$ . Существуют и другие формулы для таких расчетов. Введение доз больших по сравнению с рассчитанными не рекомендуется из-за опасности развития хронической интоксикации железом.

Нежелательные эффекты при парентеральном введении лекарственных средств железа включают следующее: местную болезненность и коричневое окрашивание тканей в месте инъекции (при внутримышечном введении), гиперемия лица, покраснение кожи, ощущение стеснения в грудной клетке, боли в пояснице головную боль, головокружение, тошноту, рвоту (особенно при внутривенном введении), лихорадку, артралгию, крапивницу, бронхоспазм и редко – анафилактический шок.

### **Ферковен (Fercovenum)**

Лекарственное средство железа для внутривенного введения. Содержит в своем составе железа сахарат, кобальта глюконат и раствор углеводов. В 1 мл ферковена содержится около 20 мг железа.

Применяют при лечении железодефицитных анемий при плохой переносимости и недостаточной биодоступности лекарственных средств железа при приеме внутрь, а также в ситуациях, требующих быстрого восполнения дефицита железа в организме.

Назначают внутривенно медленно в течение 10–15 минут 1 раз в день. Дозу рассчитывают индивидуально исходя из рассчитанного дефицита железа в организме пациента. Лечение проводят только в стационарных условиях.

Нежелательные эффекты: гиперемия лица, шеи, ощущение стеснения в грудной клетке, боли в пояснице. Их можно ослабить замедлив скорость введения, а также введением атропина под кожу и анальгина внутримышечно.

Ф.в.: ампулы по 5 мл.

### **Венофер (Venofer)**

Также как и ферковен, лекарственное средство железа для внутривенного введения. Содержит в 1 мл раствора 20 мг трехвалентного железа в комплексе с сахарозой. Назначают внутривенно по 2-5 мл в сутки. Продолжительность лечения устанавливают для каждого пациента индивидуально.

Ф.в.: ампулы по 5 мл, содержащие 100 мг железа.

#### **Феррум Лек (Ferrum-Lek)**

Лекарственное средство железа для внутривенного и внутримышечного введения.

Раствор для внутримышечного введения в ампулах по 2 мл содержит 100 мг трехвалентного железа в виде железа полиизомальтозата и вводится внутримышечно через день по 2-4 мл.

В растворе для внутривенного применения в ампулах по 5 мл также содержится 100 мг железа в виде железа сахарата. Вводят внутривенно медленно в течение 10 минут, при необходимости можно разбавить 0,9% раствором натрия хлорида или кровью пациента.

И в том, и другом случае дозирование индивидуальное с учетом имеющегося дефицита железа в организме пациента, а также индивидуальной переносимости.

Ф.в.: ампулы по 2 и 5 мл.

#### **Токсическое действие лекарственных средств железа**

##### **Острая токсичность**

Большие количества (1,0–2,0) железа, принятого внутрь могут вызвать некротический гастроэнтерит с рвотой, болями в животе и кровавой диареей, далее появляется одышка, нарушается сознание и возникает шок, развивается ацидоз, кома и в результате может наступить смерть.

Меры помощи. При подозрении на отравление пероральными средствами железа для прекращения их дальнейшего всасывания необходимо промывание желудка. Одновременно с этим, для связывания и обезвреживания таким образом железа, и ускорения его выведения из организма, применение антидота железа дефероксамина.

#### **Дефероксамин (Deferoxamine, син. Desferal)**

Вещество, природного происхождения. Получают из культуры стрептомицетов *Streptomyces pilosus* в виде фероксамина.

Химическим путем в дальнейшем железо удаляют и получают дефероксамин.

Дефероксамин обладает высоким сродством к железу, образуя с ним стабильные комплексы, которые затем удаляются из организма.

Практически не всасывается при энтеральном введении, в связи с чем для связывания находящегося в тканях железа, дефероксамин необходимо вводить внутримышечно или внутривенно.

При внутривенном введении возможен коллапс, из-за вызываемого дефероксамином высвобождения гистамина и расширения, вследствие этого, сосудов.

Ф.в.: порошок во флаконах по 500 мг для приготовления раствора для инъекций.

##### **Хроническая токсичность железа**

При хронической передозировке железо откладывается в виде гемосидерина в паренхиматозных органах, что вызывает нарушение их функций и может привести к смерти.

Меры помощи сводятся к периодическим кровопусканиям и назначению дефероксамина.

#### **Лекарственные средства эритропоэтина**

Эритропоэтин – это эндогенный фактор роста, регулирующий эритропоэз. Является первым из выделенных гемопоэтических факторов (впервые был получен в 1977 году из мочи пациентов с тяжелой анемией).

Представляет собой гликопротеин, содержащий 165 аминокислотных остатков.

Синтезируется главным образом в почках, а также в небольших количествах в печени. Действует на клетки красного костного мозга. Он, как полагают, связывается с

рецепторами на мембранах клеток предшественников эритроцитарного ряда и стимулирует их деление и дифференцировку, что приводит к усилению выхода зрелых эритроцитов в периферическую кровь.

Для медицинских целей эритропоэтин получают с помощью методов генной инженерии.

Применяют для лечения анемии прежде всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Назначают под кожу или внутривенно.

Наиболее частые из нежелательных эффектов эритропоэтина обусловлены слишком быстрым повышением содержания эритроцитов в крови и развитием полицитемии и проявляются гипертензией и тромбозами.

### **Эпрекс (Eprex)**

Лекарственное средство эпоэтина альфа, полученного с помощью генноинженерной технологии рекомбинантной ДНК. По аминокислотному составу и последовательности аминокислот идентичен человеческому эритропоэтину. Стимулирует деление и созревание клеток предшественников эритроцитарного ряда, что способствует восстановлению содержания эритроцитов и гемоглобина в периферической крови.

Применяется при анемии на фоне хронической почечной недостаточности у пациентов находящихся на гемодиализе.

Назначают подкожно или внутривенно медленно в дозе 50 ЕД/кг массы тела 3 раза в неделю, под контролем повышения содержания эритроцитов и гематокрита. Доза считается адекватной, если гематокрит повышается на 2-4% за каждые 2 недели. При необходимости разовую дозу можно увеличить, но не более чем до 200 ЕД/кг.

Н.Э.: повышение АД, гриппоподобный синдром, болезненность в месте инъекции.

Ф.в.: раствор для инъекций во флаконах по 0,5 и 1 мл, содержащий 1000, 2000 или 4000 ЕД, шприцы по 0,3, 0,4 и 1 мл, содержащие соответственно по 3000, 4000 и 10 000 ЕД эпоэтина альфа.

### **Эритростим (Erythrostim)**

Также является лекарственным средством эпоэтина альфа и применяется по тем же показаниям, что и «Эпрекс».

Выпускается в виде раствора в ампулах по 1 мл с содержанием эритропоэтина альфа по 500, 2000, 4000 и 10 000 ЕД.

### **Рекормон (Recormon)**

Лекарственное средство эпоэтина бета. Также получен методом генной инженерии. По фармакологическим свойствам близок к лекарственным средствам эпоэтина альфа и используется по тем же показаниям, что и они.

Назначают под кожу и внутривенно медленно по 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. При недостаточном ответе дозу повышают, но не более чем до 720 МЕ/кг в сутки.

Ф.в.: порошок для инъекций во флаконах по 1000, 2000 и 5000 МЕ.

### **Эпомакс (Eporax)**

Лекарственное средство человеческого рекомбинантного эритропоэтина - эпоэтина омега.

Подобно лекарственным средствам эпоэтина альфа и бета стимулирует эритропоэз и выход эритроцитов в периферическую кровь.

Применяется для лечения анемии, прежде всего, вызванной хронической почечной недостаточностью.

Назначают подкожно или внутривенно начиная с дозы 20-50 МЕ/кг 3 раза в неделю, при необходимости разовая доза может быть увеличена до 40-55 МЕ/кг.

Ф.в.: раствор для инъекций во флаконах по 1 мл с содержанием по 2000 и 4000 МЕ эпоэтина омега.

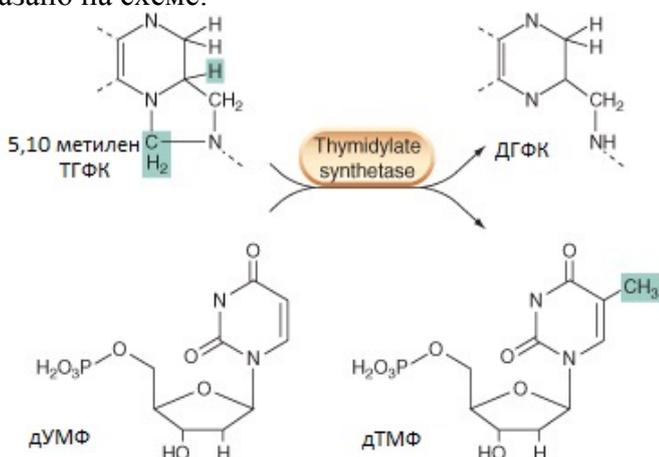
### **Лекарственные средства, применяемые при гиперхромных анемиях**

Наиболее частой причиной гиперхромных анемий является дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты.

### **Фолиевая кислота (Folic acid, Pteroylglutamic acid)**

Фолиевая кислота – это витамин, необходимый для переноса одноуглеродных радикалов.

Одной из важнейших реакций, для которой необходим фолат – это синтез, входящего в состав ДНК, дезокситимидинмонофосфата из дезоксиуридинмонофосфата как показано на схеме:



Дефицит фолиевой кислоты (неадекватное потребление ее с пищей, беременность, прием ингибиторов фолатредуктазы, некоторых противосудорожных средств, оральных контрацептивов, изониазида) может привести к нарушению синтеза дезокситимидинмонофосфата и таким образом ДНК и, как следствие, подавлению нормального деления клеток. Эти изменения особенно заметны в тканях, клетки которых быстро делятся, в том числе в красном костном мозге.

Главное проявление дефицита фолиевой кислоты – это макроцитарная анемия.

Для лечения макроцитарной анемии и восстановления депо фолатов почти у всех пациентов достаточно поступления в организм 1 мг фолиевой кислоты в день. Парентеральное введение обычно не требуется, так как она хорошо всасывается из ЖКТ, даже при синдроме мальабсорбции.

Применяют для стимуляции эритропоза при гиперхромных макроцитарных анемиях у беременных, а также некоторых других, в частности, вызванных лекарственными веществами или радиацией. При пернициозной анемии может нормализовать картину крови, но не устраняет неврологических расстройств, в связи с чем при этом заболевании ее следует использовать совместно с витамином В<sub>12</sub>.

Назначают по 5 мг в сутки.

Нежелательные эффекты редкие, в основном аллергические реакции.

Ф.в.: таблетки по 0,001.

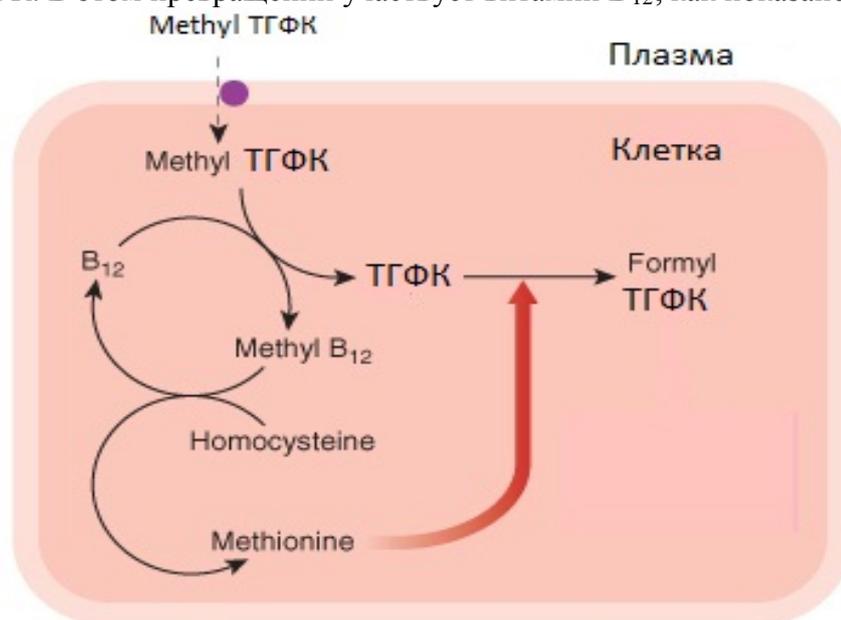
### **Цианокобаламин (Cyanocobalamin, Vitamin B<sub>12</sub>)**

Так же как и фолиевая витамин В<sub>12</sub> необходим для биосинтеза ДНК. Так же как и при дефиците фолиевой кислоты, при дефиците витамина В<sub>12</sub> нарушается деление клеток, в том числе клеток красного костного мозга предшественников эритроцитов и развивается мегалобластная анемия.

Дело в том, что существует биохимический механизм, который связывает витамин В<sub>12</sub> и фолиевую кислоту и объясняет, почему изменения со стороны крови при их дефиците имеют сходство.

Фолиевая кислота поступает в организм алиментарным путем в основном в виде полиглутаматных форм 5-СН<sub>3</sub>-ТГФК. В кишечнике, все, кроме одного остатка глутаминовой кислоты отщепляются и моноглутамат-5-СН<sub>3</sub>-ТГФК всасывается в проксимальном отделе тощей кишки и далее поступает в общий кровоток и распределяется по организму.

Основная роль фолатов, как уже отмечалось – это участие в переносе одноуглеродных радикалов. Но для этого, вначале 5-CH<sub>3</sub>-ТГФК должна превратиться в ТГФК. В этом превращении участвует витамин В<sub>12</sub>, как показано на схеме:



При дефиците витамина В<sub>12</sub> превращение основного пищевого и хранящегося в депо 5-CH<sub>3</sub>-ТГФК в предшественник кофакторов ТГФК произойти не может. В результате накапливается 5-CH<sub>3</sub>-ТГФК и развивается дефицит кофакторов, необходимых для синтеза ДНК, что со стороны красного костного мозга проявляется нарушением образования форменных элементов крови, прежде всего эритроцитов.

Витамин В<sub>12</sub> необходим также для превращения малонил КоА в сукцинил КоА. При дефиците витамина В<sub>12</sub> этого не происходит и накапливается метилмалонил КоА, вследствие чего синтезируются аномальные жирные кислоты, которые встраиваются в мембраны клеток. Считают, что в ЦНС это нарушение приводит к неврологическим проявлениям дефицита витамина В<sub>12</sub> (развивается фуникулярный миелоз).

Ввиду того, что дефицит витамина В<sub>12</sub> почти всегда вызван нарушением его всасывания из ЖКТ, для лечения В<sub>12</sub> дефицитной анемии (анемии Аддисона-Бирмера, пернициозной анемии) лекарственные средства витамина В<sub>12</sub> назначают парентерально: внутримышечно, обычно по 500 мкг ежедневно в течение первой недели, затем 1 раз в неделю

Нежелательные эффекты: витамин В<sub>12</sub> также как и фолиевая кислота редко вызывают побочные эффекты, даже при введении в очень больших дозах, так как легко выводятся с мочой. Однако у лиц с повышенной чувствительностью возможно возникновение аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока.

Ф.в.: 0,003, 0,01, 0,02 и 0,05 % растворы для инъекций в ампулах по 1 мл (по 30, 100, 200 и 500 мкг в ампуле соответственно).

## СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

К этой группе относятся лекарственные средства, которые применяют при угнетении лейкопоэза.

### Натрия нуклеинат (Natrii nucleinas)

Это натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей.

Применяют для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов.

Назначают внутрь или внутримышечно по 0,1-1,0 курсами по 10 дней и более.

Ф.в.: порошок.

### Пентоксил (Pentoxylum)

Синтетическое средство. Является производным пириимидина. Стимулирует лейкопоз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным действием.

Применяют внутрь. Из-за раздражающего действия может вызывать диспепсические расстройства: тошноту, рвоту, понос.

Ф.в.: таблетки, покрытые оболочкой по 0,025 и 0,2.

### Метилурацил (Methyluracilum)

Обладает сходным с пентоксилом свойствами, но, в отличие от него, раздражающего действия не оказывает.

Также как и предыдущие средства, применяется при легких формах лейкопений.

Назначают внутрь

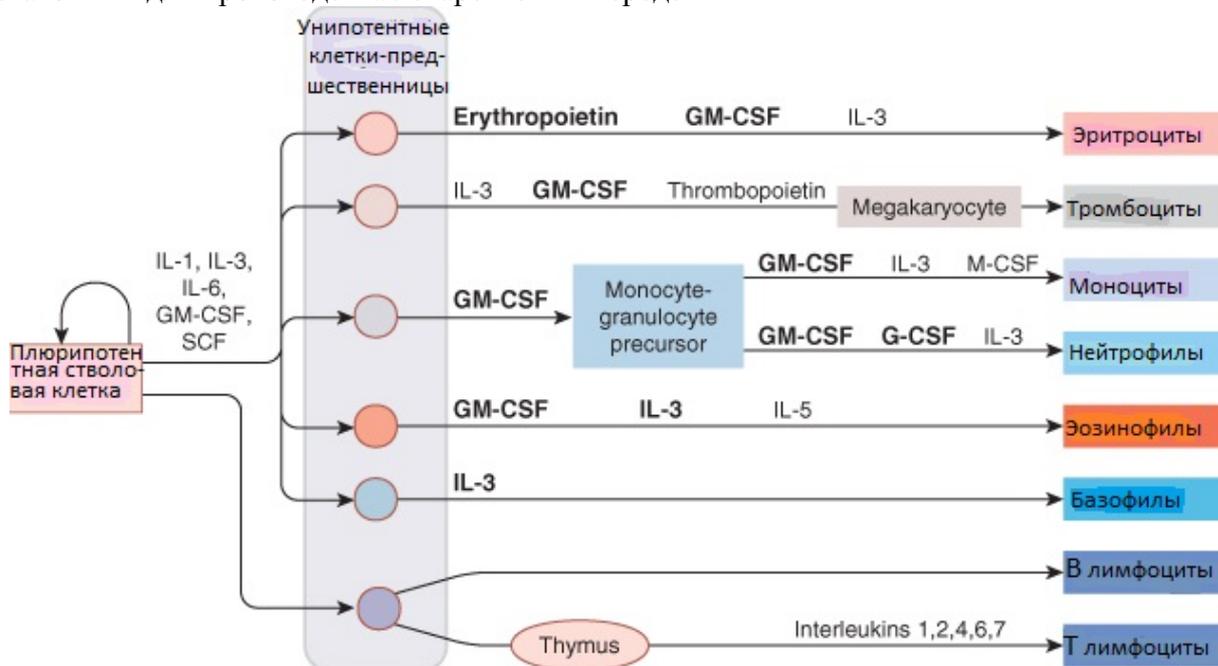
Ф.в.: таблетки по 0,5.

## Лекарственные средства гемопоэтических факторов

В качестве стимуляторов лейкопоза используют также гемопоэтические факторы роста. Это гликопротеиновые гормоны, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток красного костного мозга.

Первые из открытых факторов роста были названы колониестимулирующими, так как *in vitro* они стимулировали рост колоний определенных гемопоэтических клеток предшественников.

За последние годы многие из таких факторов были выделены, их действие на гемопоэз изучено, разработаны генноинженерные методы их получения в количествах, достаточных для производства лекарственных средств.



### Сарграмостим (Sargramostim)

Лекарственное средство рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Получен с помощью дрожжевых грибов в геном которых внедрен ген человеческого GM-CSF.

Гликопротеин, содержащий 127 аминокислотных остатка. Практически идентичен эндогенному GM-CSF, вырабатываемому Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, макрофагами. Отличается главным образом степенью гликозилирования, но действует аналогично.

Связывается с рецепторами на поверхности клеток красного костного мозга, являющихся предшественниками гранулоцитов и макрофагов и стимулируют их пролиферацию, дифференцировку и функции.

Гранулоциты и моноциты/макрофаги осуществляют фагоцитоз, секретируют биологически активные вещества и таким образом участвуют в формировании иммунных и других защитных реакций.

Применяют при выраженном угнетении лейкопоэза, связанным с проведением химио- или лучевой терапии опухолей, а также при апластической анемии и угнетении функций костного мозга другой этиологии.

Назначают внутривенно, реже под кожу. Начальные дозы составляют  $250 \text{ мкг/м}^2$  поверхности тела в сутки.

Н.Э.: диспноэ, лихорадка, боли в костях, диарея, задержка жидкости в организме, повышением проницаемости сосудов, развитие плеврита, перикардита.

Ф.в.: порошок для инъекций во флаконах по 0,00025 и 0,0005 (250 и 500 мкг соответственно).

#### **Молграмостим (Molgramostim)**

Так же, как и сарграмостим, лекарственное средство рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального фактора роста, получаемого, однако, в отличие от такового сарграмостима, с помощью кишечной палочки, а не дрожжевого грибка.

Применяется по тем же показаниям, что и сарграмостим.

Назначают внутривенно и подкожно в дозах от 3 мг/кг до 5-10 мг/кг в день.

Ф.в.: порошок для инъекций во флаконах по 50, 150, 300, 400, 700 мкг и 1,5 мг.

#### **Филграстим (Filgrastim)**

Лекарственное средство рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Негликозилированный, в отличие от эндогенного, протеин, состоящий из 175 аминокислот.

Стимулирует гранулоцитопоэз в красном костном мозге.

Взаимодействует с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток и ускоряет созревание и выход в кровь нейтрофилов.

Применяют при нейтропении, в том числе у пациентов, получающих цитостатические средства.

Назначают внутривенно и подкожно от 500 000 до 1 200 000 ЕД/кг в сутки.

Из нежелательных эффектов возможно появление болей в костях и мышцах, спленомегалия, болезненность в месте введения.

Ф.в.: раствор для инъекций во флаконах и шприц-тюбиках по 30 000 000 и 48 000 000 ЕД.

#### **Ленограстим (Lenograstim)**

Близок по свойствам к филграстиму.

Применяют для стимуляции гранулоцитопоэза и ускорения восстановления содержания нейтрофилов в крови при проведении химио- и лучевой терапии у онкобольных, а также при пересадке костного мозга.

Назначают подкожно и внутривенно в начальной дозе  $150 \text{ мкг/м}^2$  поверхности тела.

Ф.в.: порошок для инъекций во флаконах.

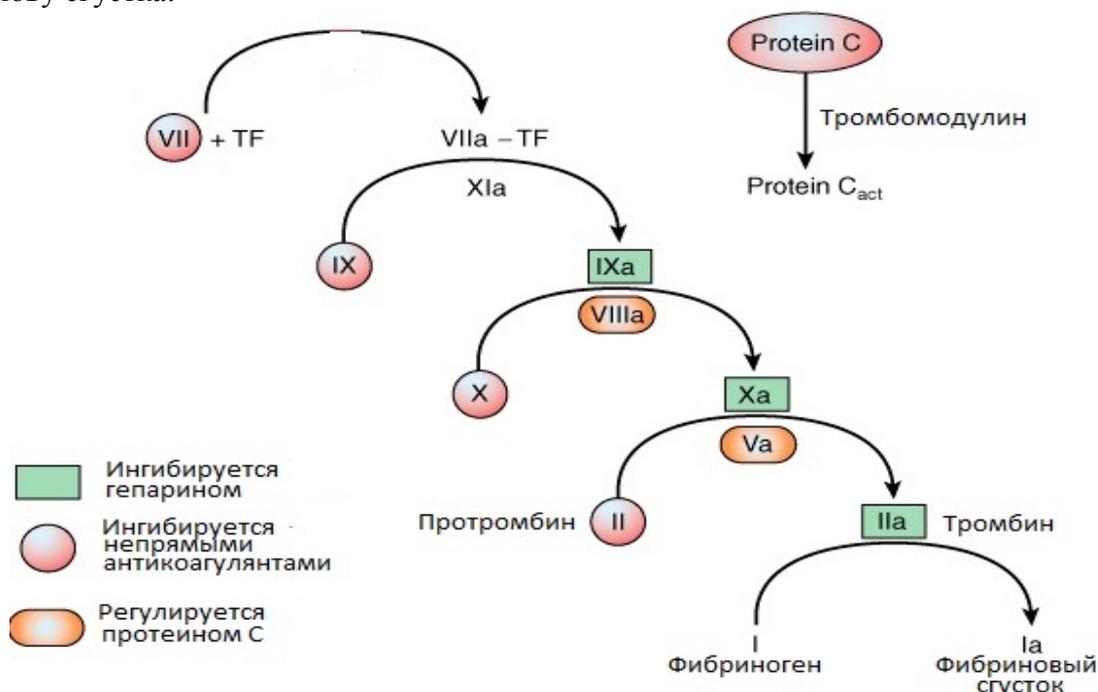
### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

К этой группе лекарственных средств относят средства, которые используют при нарушениях свертывания крови.

Под свертыванием крови понимают процесс, который приводит к образованию кровяного сгустка. Кровь при этом утрачивает присущую ей текучесть.

Процесс свертывания обеспечивается свертывающей системой крови, которая включает ряд циркулирующих в крови веществ белковой природы – факторов свертывания.

При определенных условиях (например, повреждении сосудистой стенки, воздействии повреждающих агентов, агрегации тромбоцитов) факторы свертывания активируются, в определенной последовательности, что в конечном итоге приводит к образованию в плазме нерастворимого в ней белка фибрина, нити которого и образуют основу сгустка:



Процесс свертывания должен носить ограниченный характер, чтобы избежать системного свертывания крови и не вызвать нарушения кровотока. Это обеспечивается наличием в плазме ингибиторов образования фибрина и системой фибринолиза.

К важнейшим ингибиторам образования фибрина относят белок С и антитромбин III. Белок С оказывает противосвертывающее действие, инактивируя активированные факторы свертывающей системы Va, VIIIa, Xa.

Антитромбин III инактивирует активные факторы VIIa, IXa, Xa и IIa.

Система фибринолиза обеспечивает образование протеолитического фермента пламина (фибринолизина), расщепляющего нити фибрина и таким образом ограничивающего распространение тромбоза.

Нарушение процессов свертывания могут приводить или к избыточному свертыванию, тромбообразованию и нарушению тока крови по сосудам, или, наоборот, недостаточному гемостазу и кровотечениям.

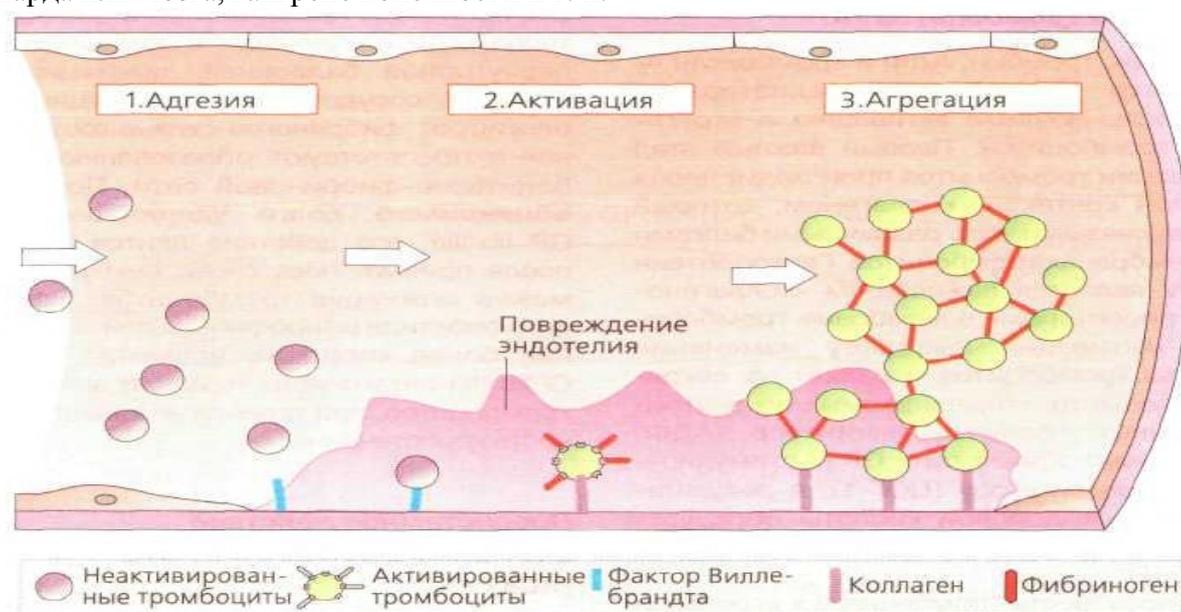
Лекарственные средства, которые используют при нарушениях свертывания крови могут быть разделены на следующие группы:

- Вещества, влияющие на функции тромбоцитов
  - Антиагреганты
  - Тромбоцитарные проагреганты
- Вещества, влияющие на систему плазменных факторов свертывания
  - Антикоагулянты
  - Прокоагулянты
- Вещества, влияющие на систему фибринолиза
  - Фибринолитические средства
  - Ингибиторы фибринолиза

## АНТИАГРЕГАНТЫ

Это лекарственные вещества, которые используют для уменьшения агрегации тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов – это склеивание их между собой. Этому процессу отводится ведущая роль в образовании тромбов в артериальных сосудах. Образующийся тромб, состоящий из агрегирующих тромбоцитов, препятствует кровотоку, а возникающий стаз крови инициирует активацию плазменных факторов свертывания и образование фибрина. При чрезмерной выраженности это может привести к обтурации просвета сосуда, прекращению кровотока, ишемии и некрозу тканей, например, инфаркту миокарда или мозга, гангрене конечности и т. п.



Антиагрегантное действие оказывают многие вещества. По механизму действия их можно разделить на следующие группы:

- Средства, ингибирующие синтез тромбоксана  $A_2$  (кислота ацетилсалициловая)
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол)
- Блокаторы рецепторов к АДФ (тиклопидин, клопидогрел)
- Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан)

### **Кислота ацетилсалициловая (Acetylsalicylic acid, син. Aspirin)**

Нестероидное противовоспалительное средство. Обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Подавляет также агрегацию тромбоцитов.

Действие связано с ингибированием циклооксигеназы и подавлением таким образом синтеза простагландинов, в том числе индуктора агрегации тромбоксана.

Влияние на агрегацию у аспирина выражено в большей степени, чем у остальных НПВС. Объясняется это тем, что аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, что полностью исключает возможность восстановления ее активности в лишенных ядра тромбоцитах.

Доза аспирина, достаточная для антиагрегационного эффекта, составляет для большинства пациентов, приблизительно 160 мг (от 80 до 325 мг) в сутки.

Ацетилсалициловая кислота в настоящее время является наиболее широко применяемым антиагрегантом для профилактики тромбоза коронарных и мозговых сосудов.

Основным из нежелательных эффектов аспирина при его применении в качестве антиагрегантного средства является язвенное действие, в связи с чем он противопоказан при язвенном поражении желудочно-кишечного тракта.

Ф.в.: таблетки 0,325, 0,5.

### **Дипиридамол (Dipyridamole, син. Curantyl)**

Был разработан и длительное время использовался в качестве антиангинального средства. Однако из-за вызываемого им «синдрома обкрадывания» в настоящее время по таким показаниям применяется редко.

Ингибирует фосфодиэстеразу, вследствие чего внутри клеток накапливается цАМФ. В тромбоцитах повышение содержания цАМФ сопровождается понижением содержания ионизированного кальция, что приводит к угнетению их способности к агрегации.

В качестве антиагреганта применяют при непереносимости аспирина.

Назначают внутрь до еды по 100 – 150 мг 3–4 раза в сутки.

Нежелательные эффекты: тошнота, головная боль, головокружение, гипотензия, гиперемия лица, учащение приступов стенокардии, аллергические реакции.

Ф.в.: таблетки по 0,025, 0,05, 0,075 и 0,1, драже, раствор для инъекций 0,5% в ампулах по 2 мл.

### **Тиклопидин (Ticlopidine, син. Ticlid)**

Производное тиенопиридина.

Пролечарство. С участием микросомальных ферментов печени превращается в тиоловые производные, необратимо ингибирующие пуринергические P2Y<sub>12</sub> рецепторы мембран тромбоцитов.

Активация этих рецепторов АДФ вызывает угнетение аденилатциклазы и понижение содержания цАМФ, что приводит к повышению концентрации Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме тромбоцитов, изменению конформации гликопротеинов Пб/Ша и появлению способности тромбоцитов связываться с фибриногеном и образовывать агрегаты.

Тиклопидин, ограничивая стимулирующее влияние АДФ на агрегацию тромбоцитов, вызывает в конечном итоге подавление их агрегационной способности.

Торможение агрегации развивается в течение 24–48 часов после приема и сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов, т.е. 7–10 суток после отмены тиклопидина. Последнее связано с тем, что действие тиклопидина на агрегацию необратимо. Для восстановления агрегационной способности требуется обновление имеющихся тромбоцитов.

Применяют при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при аортокоронарном шунтировании, ангиопластике, атеросклерозе периферических артерий.

Назначают внутрь по 250 мг 2 раза в день, желательно после еды.

Н.Э.: понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, повышение уровня атерогенных липопротеинов, геморрагические осложнения, нейтропения, возможны тромбоцитопения, агранулоцитоз и апластическая анемия.

Ф.в.: таблетки по 0,25.

### **Клопидогрел (Clopidogrel, син. Plavix)**

Близок по структуре с тиклопидином и действует сходно с ним.

Препятствует взаимодействию АДФ с рецепторами на мембранах тромбоцитов. В итоге, как полагают, подавляются конформационные изменения гликопротеинов Пб/Ша мембран тромбоцитов, обеспечивающих связывание этих форменных элементов крови с фибриногеном в процессе агрегации, что в конечном итоге ведет к угнетению способности тромбоцитов к склеиванию.

Действие связывают с образованием активного метаболита в печени.

Применяют по тем же показаниям, что и тиклопидин: для подавления тромбообразования и профилактики таким образом ишемических нарушений у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых сосудов при ИБС, после перенесенного инфаркта миокарда или мозга, а также хирургических манипуляциях на коронарных сосудах.

В отличие от тиклопидина реже вызывает осложнения со стороны красного костного мозга.

Назначают внутрь в первый день 300 мг, в последующие дни по 75 мг в сутки, обычно в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Антиагрегационный эффект развивается на протяжении 2 часов после приема и сохраняется в течении 7–10 дней после отмены клопидогрела.

Нежелательные эффекты: боли в животе, диспептические расстройства, аллергические реакции.

Ф.в.: таблетки, покрытые оболочкой по 0,075.

#### **Абциксимаб (Abciximab, син. ReoPro)**

Является лекарственным средством химерных мышинных/человеческих моноклональных антител. Содержит Fab фрагменты мышинных моноклональных антител к гликопротеинам Пб/Ша тромбоцитов присоединенные к Fc фрагментам иммуноглобулинов человека.

Неконкурентно ингибирует связывание фибриногена с гликопротеином Пб/Ша в мембранах тромбоцитов и нарушает таким образом их агрегацию.

Применяют для профилактики образования тромбов у больных острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардии, вмешательствах на коронарных сосудах.

Назначают внутривенно, вначале болюсно в дозе 0,25 мг/кг, а затем путем длительной инфузии со скоростью 10 мкг/мин в течение 12 часов.

Антиагрегационный эффект при попадании в кровоток развивается быстро, достигая максимума в течение 2 часов от начала введения, но для поддержания эффекта требуется непрерывная внутривенная инфузия.

Н.Э.: геморрагические нарушения, брадикардия, гипотония, тошнота, рвота, нарушение зрения, тромбоцитопения, аллергические реакции.

Ф.в.: 0,2% раствор во флак. по 5 и 10 мл.

#### **Эптифибатид (Eptifibatide, син. Integrelin)**

Синтетический циклический гептапептид. Разработан на основе барборина (пептида, выделенного из яда карликовой гремучей змеи).

Является конкурентным антагонистом гликопротеинов Пб/Ша мембран тромбоцитов.

Предупреждает связывание фибриногена с гликопротеинами Пб/Ша мембран тромбоцитов, что приводит к обратимому подавлению агрегации тромбоцитов.

Применяют при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, вмешательствах на коронарных сосудах.

Назначают внутривенно, вначале струйно в дозе 180 мкг/кг, а затем путем длительной инфузии со скоростью 2 мкг/кг в минуту в течение 72 – 96 часов.

Нежелательные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения и гипотензия.

Ф.в.: 0,075% раствор для инъекций во флаконах по 100 мл.

#### **Тирофибан (Tirofiban, син. Agrastate)**

Антагонист гликопротеинов Пб/Ша тромбоцитов непептидной, в отличие от эптифибатида, природы. Препятствует связыванию тромбоцитов с фибриногеном и угнетает таким образом их агрегацию.

Способность связываться с Пб/Ша гликопротеинами объясняют наличием определенного структурного сходства молекулы тирофибана и участка молекулы фибриногена, отвечающего за связывание с указанными гликопротеинами на поверхности тромбоцитов.

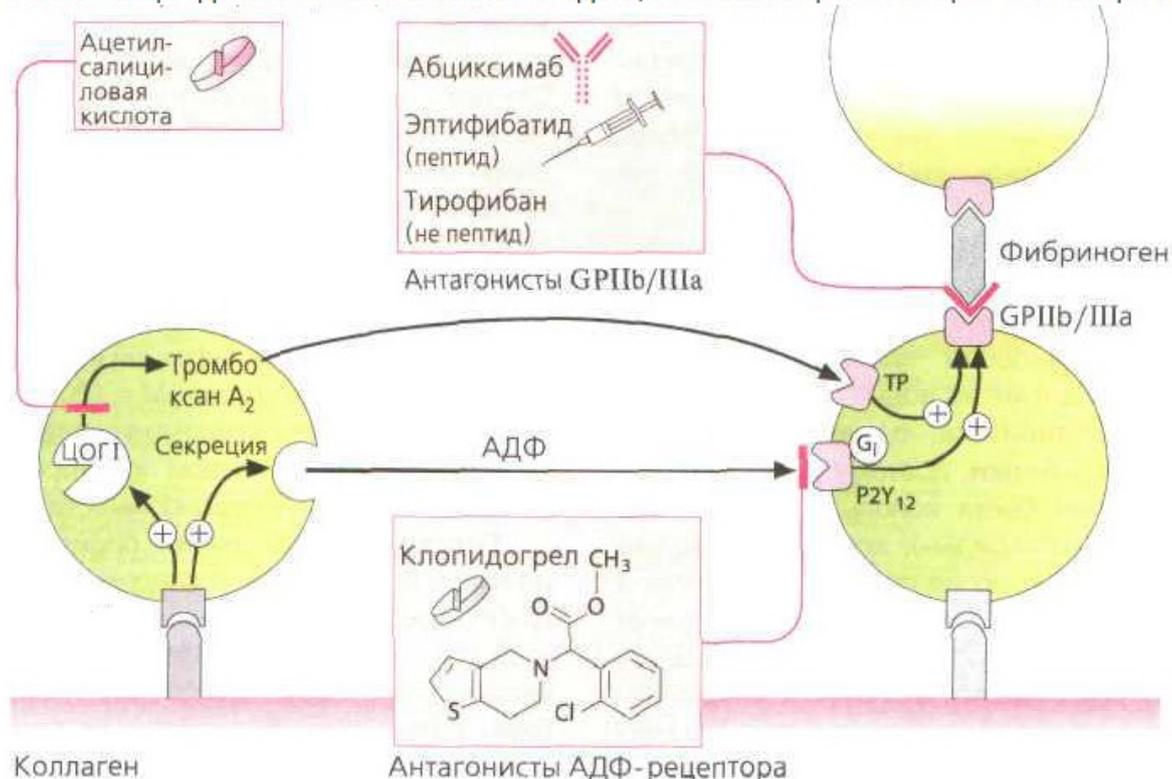
Применяют для профилактики образования тромбов в коронарных сосудах и предупреждения таким образом обтурации их просвета и развития инфаркта миокарда.

Назначают в виде внутривенной инфузии в течение первых 30 минут со скоростью 0,4 мкг/кг в минуту, а затем – 0,1 мкг/кг в минуту в течение 2 – 5 суток.

Из нежелательных эффектов отмечают геморрагические осложнения, тромбоцитопению.

Ф.в.: 0,025% раствор во флак. по 50 мл.

## ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, УМЕНЬШАЮЩИХ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ



## ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРОАГРЕГАНТЫ

### Этамзилат (Etamsylate, син. Dicinon)

Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга, оказывая влияние таким образом на тромбоцитарное звено гемостаза.

Применяют при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, в том числе на фоне тромбоцитопении, при передозировке ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов непрямого действия.

Назначают внутрь по 250 – 500 мг 3 – 4 раза в день, а также внутримышечно или внутривенно по 125 – 250 мг в сутки.

Нежелательные эффекты: изжога, гиперемия лица, парестезии, снижение АД, головокружение, головная боль.

Ф.в.: табл. 0,05 и 0,25, 12,5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл.

## АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Это вещества, которые нарушают свертывание крови, действуя на систему плазменных факторов свертывания.

Различают антикоагулянты прямого и непрямого действия.

### АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Прямое действие обозначает, что антикоагулянт непосредственно влияет на факторы свертывающей системы, вызывая их инактивацию и таким образом блокирует образование фибрина и нарушает свертывание крови.

Классификация

- Гепарины
  - Высокомолекулярные (нефракционированные): натриевая, кальциевая и литиевая соль гепарина
  - Низкомолекулярные (фракционированные): эноксапарин, дальтепарин, нандропарин
- Гепариноиды (гепарана сульфат, дерматана сульфат)
- Лекарственные средства гирудина
- Натрия гидроцитрат, ЭДТА

### Гепарин (Heparin, Heparin-sodium)

Лекарственное средство высокомолекулярного гепарина животного происхождения. Получают из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней и легких крупно рогатого скота.

Содержит гетерогенную смесь эндогенных сульфатированных мукополисахаридов (гликозаминогликанов, состоящих из сульфатированных остатков D-гликозамина и D-глюкуроновой кислоты), в которой преобладают молекулы этих веществ с массой от 5 000 до 30 000 Да.

В крови они взаимодействуют с естественным антикоагулянтом антитромбином III и повышают его способность связываться с активными факторами свертывающей системы. Антитромбин III ингибирует их протеазную активность. В результате инактивируются активные факторы свертывания Ха и Па (а также VIIa, IXa ) и вследствие этого процесс свертывания блокируется и кровь сохраняет текучесть.

Полагают, что способность гепарина связываться с антитромбином III обусловлена наличием в структуре молекул пентасахаридных участков, представленных последовательностью: N-ацетил-D-гликозамин-6-O-сульфат – D-глюкуроновая кислота – N-сульфо-D-гликозамин-3,6- O-дисульфат – L-идоксуриновая кислота-2-O-сульфат – N-сульфо-D-гликозамин-6-O-сульфат, содержание которых в гепаринах, получаемых из различных источников и разными способами может значительно варьировать. Ввиду этого гепарины, выпускаемые фармацевтической промышленностью, подвергают биологической стандартизации. Натриевая соль коммерческого гепарина должна содержать не менее 120 ЕД в 1 мг.

Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболии при различных состояниях, сопровождающихся повышенным риском их возникновения, в том числе оперативных вмешательствах, особенно у пациентов длительно находящихся на строгом постельном режиме, нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, тромбозах и тромбоэмболиях периферических и центральных вен и артерий.

Назначают под кожу и, при необходимости, внутривенно. При приеме внутрь не эффективен.

Дозирование индивидуальное. Об адекватности гепаринотерапии судят по увеличению времени свертывания. Принято считать, что такой показатель свертывания крови как активированное парциальное тромбиновое время (АПТВ) должен увеличиться по сравнению с исходным в 1,5–2 раза. (АПТВ – это время свертывания рекальцифицированной крови после добавления к ней фосфолипидов и каолина. В норме составляет 26 – 36 секунд.)

Внутривенное введение гепарина начинают с болюсного введения 10 000 ЕД, после чего переходят на постоянную внутривенную инфузию со скоростью 900 – 1000 ЕД в час.

Под кожу обычно назначают по 5 – 7,5 – 10 000 ЕД каждые 8 – 12 часов. Введение осуществляют строго в подкожно-жировую клетчатку в области передней брюшной стенки. Введение внутримышечно опасно из-за высокого риска появления гематом. При приеме внутрь гепарин из-за наличия высокоионизированных сульфатных групп в структуре молекул не всасывается.

Действие гепарина развивается сразу же после его попадания в кровь и сохраняется при внутривенном введении 4 –5 часов, при введении под кожу – до 6 – 8 часов.

Нежелательные эффекты: геморрагические осложнения, тромбоцитопения (из-за появления антител к комплексу гепарин-фактор 4 тромбоцитов, что не позволяет использовать гепарин более 10 – 14 дней), ускоренное выпадение волос и остеопороз.

Ф.в.: натриевая соль гепарина – в виде раствора для инъекций во флаконах по 5 и 10 мл с активностью 5000 ЕД в 1 мл; кальциевая соль гепарина (Кальципарин) – в виде раствора в ампулах по 2 мл (10 000 МЕ) для внутривенного введения и шприцах по 5000 МЕ – для введения под кожу.

Литиевая соль гепарина используется для предотвращения свертывания крови *in vitro*.

При развившемся, в результате передозировки гепарина, геморрагическом синдроме показано введение протамина сульфата (**Protamine sulfate**), являющегося антидотом гепарина. Это вещество, получаемое из молок (спермы) лососевых рыб. Белок. Непосредственно взаимодействует в крови с гепарином и инактивирует его. Выпускается в виде 1% раствора в флаконах по 2 и 5 мл. Вводится внутривенно. 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД гепарина.

#### **Дальтепарин натрия (Dalteparin sodium, син. Fragmin)**

Относится к низкомолекулярным (фракционированным) гепаринам.

Представляет собой натриевую соль сульфатированных мукополисахаридов, получаемых путем химического расщепления свиного высокомолекулярного гепарина.

Содержит фракции сульфатированных мукополисахаридов с молекулярной массой около 5000 Да.

Ввиду того, что способность гепаринов взаимодействовать с тромбином (IIa), существенно зависит от длины молекул мукополисахаридов и полностью утрачивается, если молекулы содержат менее 18 моносахаридных единиц (3000 – 4000 Да) полагают, что антикоагулянтное действие обусловлено главным образом ускорением инактивации фактора Ха, который обеспечивает превращение протромбина в тромбин. На активность самого тромбина (и следовательно АПТВ), заметного влияния не оказывает, с чем связывают более низкий риск геморрагических осложнений при его применении по сравнению с гепарином

Отличается от гепарина также более высокой биодоступностью при подкожном введении и более длительным действием.

Применяют для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при хирургических вмешательствах, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.

Назначают подкожно по 2500 МЕ 1–2 раза в сутки, на протяжении 5–7 дней.

Н.Э.: кровотечения, тромбоцитопения, аллергические реакции, некроз тканей в месте введения. В качестве антидота при передозировке дальтепарина используют протамина сульфат.

Ф.в.: раствор для инъекций в шприцах по 0,2 мл, содержащих 2500 и 5000 МЕ и ампулах по 1 мл, содержащих 10 000 МЕ дальтепарина.

#### **Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium, син. Clexane, Lovenox)**

Также как и дальтепарин относится к низкомолекулярным гепаринам.

Содержит в основном фракции сульфатированных мукополисахаридов с молекулярной массой около 5000 Да.

По фармакологическим свойствам сходен с дальтепарином. Отличается более продолжительным действием, что позволяет назначать его 1 раз в сутки.

Вводят в подкожно-жировую клетчатку в области передней брюшной стенки для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при хирургических вмешательствах по 20–40 мг (200–4000 МЕ) 1 раз в сутки на протяжении 7 – 10 дней, при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда по 1 мг/кг (100 МЕ) 2–3 раза в сутки.

Нежелательные эффекты: те же, что и дальтепарина.

Ф.в.: шприцы, содержащие по 20 и 40 мг (2000 и 4000 МЕ) эноксапарина в виде 10% раствора для инъекций.

#### **Нандропарин кальция (Nandroparin calcium, син. Fraxiparin)**

Низкомолекулярный гепарин. Представляет собой кальциевую соль сульфатированных мукополисахаридов, получаемых путем химического расщепления свиного высокомолекулярного гепарина. Содержит фракции с молекулярной массой от 4000 до 5000 Да.

Подобно другим низкомолекулярным гепаринам угнетает активность главным образом фактора Ха свертывающей системы крови, не оказывая заметного влияния на протеазную активность тромбина, с чем связывают меньший риск кровотечений при его применении по сравнению с лекарственными средствами высокомолекулярного гепарина.

Применяют для профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у пациентов после хирургических вмешательств, а также других патологических состояниях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования, в том числе при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.

Назначают под кожу передней стенки живота по 0,2 – 0,4 мл 1 – 2 раза в сутки.

Возможные нежелательные эффекты те же, что и других НМГ.

Ф.в.: раствор для инъекций в шприцах по 0,3, 0,6, 0,8 и 1 мл (с активностью 9500 МЕ в 1 мл).

### **Гепариноиды**

Сульфатированные гликозаминогликаны, сходные по структуре с гепарином. Подобно гепарину усиливают ингибирующее действие антитромбина III на факторы свертывающей системы крови.

### **Органан (Orgaran, син. Danaparoid)**

Лекарственное средство, содержащее в своем составе смесь, полученных из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, гепариноподобных гликозаминогликанов: гепарана сульфата и дерматана сульфата.

Оказывает действие, сходное с таковым гепарина, но уступает ему по активности.

Назначают под кожу для профилактики и лечения тромбозов вен. Имеет более низкое сродство к фактору 4 тромбоцитов, в связи с чем не индуцирует образование антител к тромбоцитам и не вызывает тромбоцитопении.

Предложен для применения у пациентов с непереносимостью гепаринов.

### **Сулдексид (Sulodexide, син. Vessel Due F)**

Экстракт из слизистой оболочки тонкого кишечника, содержащий 80% гепарана сульфата и 20% дерматана сульфата.

Действие обусловлено входящими в состав лекарственного средства компонентами, оказывающими на свертывание крови действие, сходное с таковым гепарина.

Применяется при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования.

Назначают вначале внутримышечно по 600 ЛЕ (липаземических единиц) в течение 15–20 дней, а затем внутрь по 1 капсуле 2 раза в день в течение месяца.

Н.Э.: диспептические расстройства, аллергические реакции, болезненность и кровоизлияния в месте инъекций.

Ф.в.: капсулы по 250 ЛЕ и раствор в ампулах по 2мл, с активностью 600 ЛЕ.

### **Гирудин**

Вещество, содержащееся в секрете слюнных желез медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*).

Белок, содержащий 65 аминокислотных остатков. Обладает антикоагулянтной активностью. Подавляет активность тромбина. В отличие от гепаринов, его ингибирующее действие на тромбин не зависит от наличия антитромбина III. Полагают, что гирудин непосредственно взаимодействует с молекулой тромбина и вызывает его необратимую инактивацию.

Для медицинских целей получают с помощью рекомбинантной ДНК технологии (Лепирудин/Рефлюдан).

Вводится внутривенно. Дозирование индивидуальное. В качестве контроля гирудотерапии, также как и при проведении гепаринотерапии, используют его влияние на продолжительность тромбинового времени свертывания крови (АПТВ).

Н.Э.: кровотечения. Специфического антидота нет. Тромбоцитопения не характерна.

Разработаны и применяют также ряд аналогов гирудина, в частности десульфатогирудин («Реваск»), бавилирудин («Гирилог»).

### **Натрия гидроцитрат (Natrii hydrocytras)**

Антикоагулянт прямого действия. Связывает ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в крови, что вызывает нарушение активации факторов свертывающей системы (II, VII, IX, X), вследствие чего кровь утрачивает способность свертываться.

Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивают связывание указанных факторов с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран, выполняющих роль своеобразной подложки для объединения факторов. При этом скорость их активации ускоряется в десятки тысяч раз.

Применяют для консервации донорской крови.

Для предотвращения свертывания крови в организме не используют, так как связывание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может вызвать острую гипокальциемию и привести к развитию приступа тонических судорог.

При введении цитратной крови возможно развитие цитратного шока.

Для предупреждения свертывания крови *in vitro* используют и другие средства, связывающие ионы кальция, в частности ЭДТА (этилендиаминтетрацетат).

### **НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

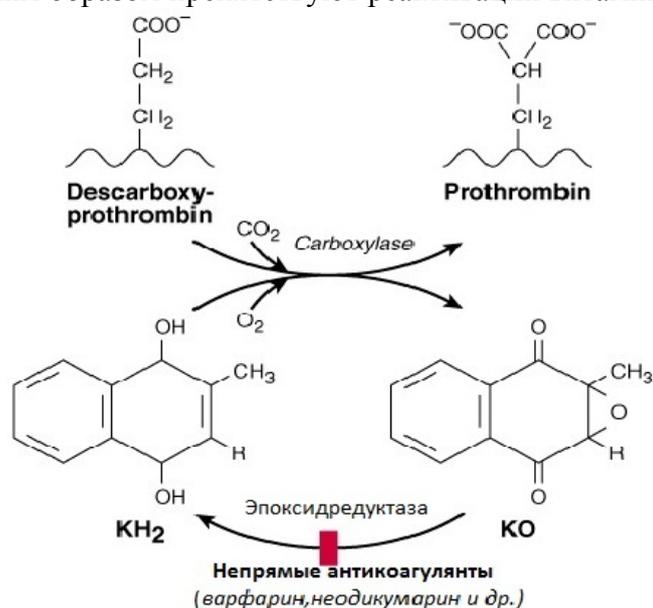
Непрямой – обозначает, что антикоагулянт непосредственно не влияет на процесс свертывания и следовательно не способен предотвратить свертывание при его добавлении к крови *in vitro*.

К непрямым антикоагулянтам относят варфарин, неодикумарин, фениндион. Это так называемые кумариновые антикоагулянты.

Механизм их антикоагулянтного действия связан с нарушением образования в печени полноценных факторов свертывающей системы II, VII, IX и X.

Кумариновые антикоагулянты препятствуют в печени посттрансляционному  $\gamma$  – карбоксилированию остатков глутаминовой кислоты функционально неактивных предшественников упомянутых выше факторов. Дополнительное карбоксилирование необходимо для связывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  при активации факторов в процессе свертывания, что делает эти факторы полноценными.

В  $\gamma$  - карбоксилировании участвует витамин К. При этом он переходит в неактивную окисленную форму. Для обеспечения карбоксилирования очередных молекул необходима реактивация витамина К, то есть превращение его окисленной формы в восстановленную. Катализирует эту реакцию фермент витамин-К-зависимая эпоксидредуктаза. Непрямые антикоагулянты подавляют активность этого фермента и таким образом препятствуют реактивации витамина К:



Действие непрямых антикоагулянтов развивается, в отличие от такового гепарина, постепенно (по мере истощения запасов имеющихся в крови факторов), но сохраняется длительное время после их отмены (по мере восстановления адекватного уровня факторов свертывания в крови).

Применяют непрямые антикоагулянты в основном для длительного контроля за свертыванием крови.

Назначают внутрь под контролем содержания протромбина, о котором судят по величине протромбинового индекса, или, в настоящее время, по такому показателю как МНО (международное нормализованное время).

Об адекватности терапии свидетельствует повышение значения МНО у пациента в 1,5 – 2 раза.

К нежелательным эффектам, которые могут возникать при применении непрямых антикоагулянтов относят кровотечения, некрозы кожи, аллергические реакции, диспептические расстройства, кумуляция, синдром отмены.

Их не следует использовать при беременности. В отличие от гепаринов непрямые антикоагулянты хорошо проникают через плацентарный барьер и могут вызвать нарушение свертывания крови у плода. Кроме этого непрямые антикоагулянты оказывают тератогенное действие.

При передозировке непрямых антикоагулянтов используют лекарственные средства витамина К (фитоменадион, менадиона натрия бисульфит /викасол/).

#### **Варфарин (Warfarin, син. Coumadin)**

Непрямой антикоагулянт. Ингибирует фермент витамин К зависимую эпоксидредуктазу и блокирует таким образом реактивацию витамина К, что приводит к нарушению γ – карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты, входящих в состав II, VII, IX и X факторов свертывающей системы крови.

Отсутствие дополнительной карбоксильной группы препятствует активации названных факторов и ведет к нарушению свертывания крови.

Эффективен только при введении в организм и не влияет на свертывание при смешивании с кровью вне организма.

Применяют для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний.

Назначают внутрь в начальной дозе 10 мг в сутки. После достижения целевого уровня МНО переходят на поддерживающий режим лечения. Поддерживающие дозы могут составлять от 2,5 до 10 мг в сутки.

Начало действия после однократного приема через 36–72 часа, продолжительность действия 3–5 дней.

Нежелательные эффекты: кровотечения, некроз кожи, сыпь, лейкопения, алоpecia, аллергические реакции, диспептические расстройства, гиперкоагуляция после внезапной отмены.

Ф.в.: таблетки 0,005 и 0,01.

#### **Неодикумарин (Neodicoumarin, син. Ethyl Biscoumacetate, Pelentan)**

Непрямой антикоагулянт. Производное 4 – оксикумарина.

Близок по структуре и фармакологическим свойствам к варфарину.

Несколько уступает варфарину по активности и действует менее продолжительно.

Относительно быстро всасывается при приеме внутрь. Терапевтический эффект начинает проявляться через 2–3 часа, достигая максимума через 12–30 часов и сохраняется после отмены в течение 48 часов.

Применяют для длительного понижения способности крови к свертыванию и профилактики тем самым возникновения тромбозов и тромбоэмболий. Существует однако точка зрения, согласно которой неодикумарин, из-за короткого периода полувыведения (2-3 часа), несколько хуже подходит для длительного контроля за свертыванием крови, чем варфарин, так как достаточно трудно обеспечить постоянную концентрацию его в крови, даже при приеме в разделенных дозах в течение суток.

Назначают внутрь по 300 мг 2 раза в сутки. После достижения целевого уровня МНО и хорошей переносимости переходят на поддерживающие дозы.

Ф.в.: таблетки 0,05 и 0,1.

### **Фениндион (Phenindion, син. Phenylin)**

Производное индандиона.

Несмотря на различие в структуре с производными 4-оксикумарина, оказывает влияние на свертывание крови, сходное с ними.

Является непрямым антикоагулянтом и применяется по тем же показаниям, что и предыдущие лекарственные средства.

Назначают внутрь. Рекомендуемые дозы в начале лечения составляют 30 мг 3–4 раза в сутки. В последующем используют 1 или 2 кратное введение в сутки.

Действие развивается через 8–10 часов, достигает максимума через 24–30 часов и сохраняется в течение 3–5 дней после отмены.

Нежелательные эффекты те же, что и при применении других непрямых антикоагулянтов, упомянутых выше, однако чаще, по сравнению с ними, особенно в начале лечения, вызывает реакции гиперчувствительности, иногда фатальные.

Ф.в.: таблетки 0,03.

## **ПРОКОАГУЛЯНТЫ**

Это лекарственные средства, способствующие свертыванию крови (гемостазу) и использующиеся для предупреждения и остановки кровотечений.

Различают прокоагулянты прямого (фибриноген, тромбин) и непрямого (витамин К) действия.

### **Фибриноген (Fibrinogen)**

Естественный компонент свертывающей системы крови. Для медицинских целей получают из донорской крови.

Белок с молекулярной массой 380 000 Да.

Под воздействием тромбина превращается в фибрин, который, подвергаясь полимеризации, образует длинные нерастворимые в крови нити, составляющие основу кровяного сгустка.

Предназначен для остановки кровотечений, обусловленных гипо- или афибриногенемией в хирургической и акушерской практике.

Фибриноген растворяют в воде для инъекций и вводят внутривенно капельно по 1,0 – 4,0.

Ф.в.: сухая пористая масса для приготовления раствора для инъекций по 1,0, 2,0, 2,5 и 5,0 во флаконах.

### **Тромбин (Thrombin)**

Активный фактор свертывающей системы крови.

Белок, обладающий протеазной активностью. Катализирует превращение фибриногена в фибрин, способствуя тем самым образованию кровяного сгустка и свертыванию крови.

Получают из донорской крови.

Применяют для остановки капиллярных кровотечений при операциях на печени, почках и других паренхиматозных органах, а также заболеваниях крови, сопровождающихся снижением ее свертывающей способности. Для этого раствором тромбина пропитывают стерильный марлевый тампон или салфетку и накладывают на кровоточащую поверхность. После остановки кровотечения их осторожно удаляют.

Назначают только местно. Введение в кровеносные сосуды может вызвать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и привести к смерти.

Ф.в.: стерильный лиофилизированный порошок с активностью 125 ЕД в ампулах.

### **Фитоменадион (Phytomenadione, син. Mephyton)**

Лекарственное средство витамина К, полученного синтетическим путем.

Является коферментом микросомальных ферментов печени, катализирующих посттрансляционное  $\gamma$ -карбоксилирование предшественников II, VII, IX и X факторов свертывающей системы крови.

После  $\gamma$ -карбоксилирования глютаминовой кислоты, входящей в состав перечисленных факторов функционально неактивные предшественники приобретают способность связывать ионы кальция и участвовать в процессе свертывания крови.

Применяют при геморрагическом синдроме, обусловленным дефицитом витамина K, что может иметь место при гепатитах, циррозе печени, механической желтухе, резекции кишечника, передозировке не прямых антикоагулянтов, салицилатов, сульфаниламидных средств.

Назначают внутрь после еды в дозах от 2,5 до 10, а при необходимости и 50 мг 3 – 4 раза в день.

Нежелательные эффекты: чувство жара и покраснение кожи, изменение вкуса, слабость, тахикардия, гипотония, аллергические реакции.

Ф.в.: 10% масляный раствор в капсулах по 0,1 мл (10 мг).

### **Менадиона натрия бисульфит (Menadione sodium bisulfite, син. Vikasol)**

Является синтетическим водорастворимым аналогом витамина K (витамин K<sub>3</sub>) и оказывает действие, сходное с ним.

Применяют при кровоточивости на фоне гипопротромбинемии, передозировке не прямых антикоагулянтов.

Назначают внутрь по 15 мг 2 раза в день или внутримышечно по 10 – 15 мг 1 раз в сутки.

Нежелательные эффекты: гемолитическая анемия и желтуха у лиц с дефицитом фермента глюкозо 6-фосфат дегидрогеназы.

Ф.в.: таблетки по 0,015 и раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл.

### **ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые используют для растворения образовавшихся тромбов.

Фибринолитические средства катализируют образование плазмина (фибринолизина) – протеолитического фермента, разрушающего (лизирующего) нити фибрина, образующего основу кровяного сгустка, что может привести к растворению имеющихся внутрисосудистых тромбов.

Плазмин, циркулирующий в крови, быстро инактивируется  $\beta_2$ -антиплазмином и другими ингибиторами и поэтому в норме не вызывает системного фибринолиза.

Однако, риск кровотечений все же существует, так как специфичность плазмина не высокая и он может вызывать разрушение также и фибриногена и некоторых других факторов свертывающей системы крови.

В качестве фибринолитических средств используют стрептокиназу, урокиназу, лекарственные средства человеческого тканевого активатора плазминогена.

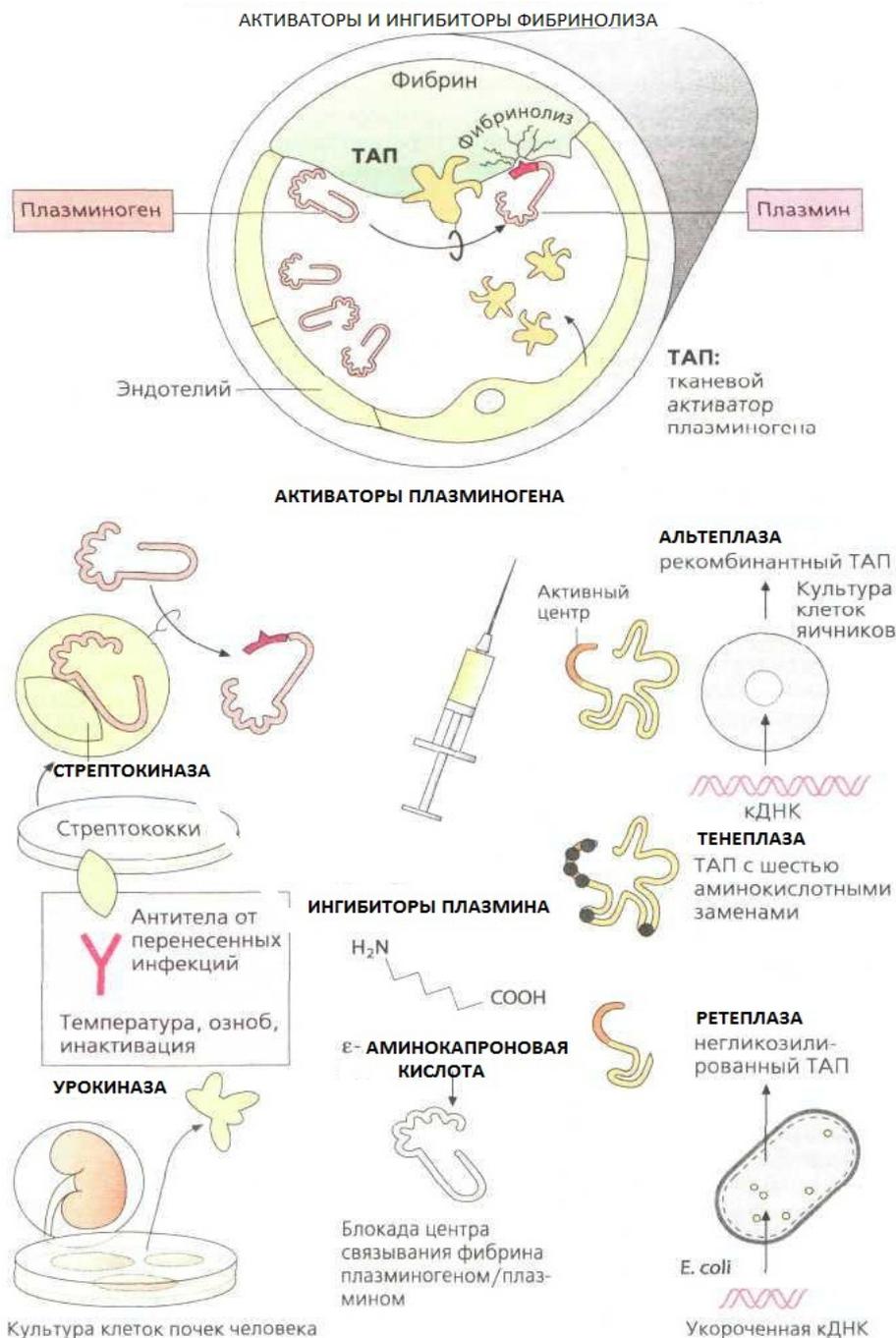
### **Стрептокиназа (Streptokinase, син. Avelysin)**

Фибринолитическое средство.

Продукт жизнедеятельности  $\gamma$ -гемолитического стрептококка.

Белок с молекулярной массой 47000 Да. Обладает способностью связываться с плазминогеном, что вызывает конформационную перестройку его структуры и появление протеолитической активности, вследствие чего комплекс стрептокиназы и плазминогена приобретает способность превращать плазминоген в плазмин. Последний расщепляет фибрин, что приводит к лизису образующегося тромба.

Применяют для проведения фибринолитической терапии при остром инфаркте миокарда (в течение первых 6 часов), тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей, тромбозе и тромбоэмболии сосудов конечностей, мозга, сетчатки глаза и других состояниях, протекающих с острыми эмболиями и тромбозами с целью вызвать реканализацию сосудов и восстановление кровотока в них.



Вводят внутривенно капельно, начиная с дозы 250 000 МЕ в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30 минут. При хорошей переносимости дальнейшее введение продолжают со скоростью 100 000 МЕ в час до достижения желаемого эффекта, обычно в течение 16 – 18 часов.

При необходимости стрептокиназу можно вводить внутриартериально.

Во всех случаях введение стрептокиназы следует начинать как можно раньше, так как лучший эффект наблюдается при свежих тромбах.

Нежелательные эффекты: кровотечения, аллергические реакции, включая анафилактический шок, лихорадка, гипотензия.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 100 000, 250 000, 750 000 и 1 500 000 МЕ.

**Анистреплаза (Anistepase, син. Eminase)**

Фибринолитическое средство, содержащее комплекс стрептокиназы с ацилированным лизин-плазминогеном.

Наличие ацильной группы предотвращает спонтанную активацию комплекса в крови.

Полагали, что отщепление ацильной группы и активация комплекса будет происходить лишь после того, как последний свяжется с фибрином внутри кровяного сгустка. Таким образом рассчитывали ограничить фибринолитическое действие анистреплазы лишь в отношении тромбов и избежать системного действия.

К сожалению, даже при введении непосредственно в коронарные сосуды в рекомендуемых дозах (30 ЕД) наблюдается и системный фибринолиз.

#### **Урокиназа (Urokinase, син. Abbokinase)**

Получают из культуры эмбриональных клеток почек человека.

Белок, состоящий из двух полипептидных цепочек, содержащий 411 аминокислотных остатков, обладающий протеолитической активностью, и являющийся, в отличие от стрептокиназы, прямым активатором пламиногена, превращающим его в плазмин.

Применяют для растворения свежих тромбов.

Назначают внутривенно, начиная с введения нагрузочной дозы 1000–4500 ЕД/кг и последующей инфузии со скоростью 4400 ЕД/кг в час.

Реже по сравнению со стрептокиназой вызывает аллергические расстройства. Однако специфичность недостаточна для того, чтобы активировать только фибринсвязанный пламиноген в составе тромба, в связи с чем, подобно стрептокиназе, вызывает системный фибринолиз и может приводить к кровотечениям.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для приготовления растворов для инъекций во флаконах по 100 000, 500 000 и 1000 000 МЕ.

#### **Проврокиназа (Prourokinase, син. Saruplase)**

Одноцепочечная урокиназа, полученная рекомбинантным путем.

Обладает, как считают, более высокой, по сравнению с двухцепочечной урокиназой, избирательностью действия в отношении пламиногена, связанного с фибрином в составе тромба.

#### **Альтеплаза (Alteplase, син. Actilyse)**

Лекарственное средство рекомбинантного человеческого тканевого активатора пламиногена (t-РА).

Белок, образующийся в клетках эндотелия. Содержит 527 аминокислотных остатков и обладает протеолитической активностью. Катализирует превращение пламиногена в плазмин.

Действует преимущественно на пламиноген, связанный с фибрином, что имеет место в образующемся тромбе.

В крови связывается со специфическими ингибиторами и поэтому оказывает меньшее влияние на циркулирующий в крови пламиноген, а также не оказывает заметного влияния на другие факторы свертывающей системы и поэтому в меньшей степени по сравнению со стрептокиназой и урокиназой влияет на системное свертывание крови.

Применяют для коронарного тромболизиса при остром инфаркте миокарда, а также тромбоэмболии легочной артерии.

Назначают внутривенно, вначале 15 мг болюсом, затем, в течение последующих 30 минут капельно исходя из дозы 0,75 мг/кг и далее 0,5 мг/кг в течение следующего часа до суммарной дозы 35 мг/кг.

Нежелательные эффекты: геморрагические осложнения, гипотония, лихорадка.

Ф.в.: лиофилизированный порошок по 50 мг во флаконах.

### **АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые используются для подавления избыточного фибринолиза.

#### **Кислота аминакапроновая (Aminocaproic acid, син. Acidum aminocaproicum)**

ε-Аминокапроновая кислота. По химической структуре имеет сходство с лизином – аминокислотой, образующей участок связывания для плазминогена на молекулах фибрина, что является неперенным условием для инициации и обеспечения фибринолиза. Будучи сходной по структуре с лизином, аминокaproновая кислота связывается с лизинсвязывающими участками плазминогена, препятствуя таким образом его взаимодействию с фибрином и блокирует вследствие этого превращение плазминогена в плазмин и фибринолитическое действие плазмина.

Применяют для остановки кровотечений, связанных с повышением фибринолитической активности при травмах, операциях на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железе, во время родов, циррозе печени, а также при передозировке фибринолитических средств.

Обычно рекомендуют назначать в виде внутривенной инфузии, начиная с введения в дозе 4,0-5,0 в течение часа, а затем со скоростью 1,0 в час до остановки кровотечения.

Аминокaproновая кислота также быстро всасывается из ЖКТ, в связи с чем ее можно назначать внутрь. Рекомендуемые дозы для приема внутрь составляют 6,0 4 раза в день.

Превышение дозы 30,0 в сутки не рекомендуется.

Нежелательные эффекты: внутрисосудистые тромбозы, миопатии и некрозы мышц.

Ф.в.: 5% раствор для внутривенной инфузии во флаконах по 100 мл, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь во флаконах по 60,0.

#### **Амбен (Amben, син. Pamba)**

Пара-аминометил-бензойная кислота.

Близка по структуре и действию к аминокaproновой кислоте. Угнетает фибринолиз, конкурентно подавляя взаимодействие плазминогена с фибрином, препятствуя таким образом лизису образующегося фибрина.

Несколько более активна по сравнению с аминокaproновой кислотой и используется в заметно меньших дозах.

Применяют по тем же показаниям, что и аминокaproновая кислота, для остановки кровотечений, связанных с избыточной активацией фибринолиза.

Назначают внутрь по 250 мг 3–4 раза в день, а также, при необходимости, внутривенно медленно в дозе 50-100 мг или капельно со скоростью 100 мг в час.

Ф.в.: таблетки по 0,1 и 0,25, 1% раствор в ампулах по 5 мл.

#### **Апротинин (Aprotinin, син. Contrykal, Gordox, Pantrypin, Ingitril)**

Естественный ингибитор протеолитических ферментов, получаемый из тканей животных: легких, поджелудочной железы, околоушных желез.

Ингибирует так называемые сериновые протеазы, к которым относится в том числе и плазмин. Подавляя активность плазмина, ослабляет фибринолиз и оказывает тем самым гемостатическое действие.

В расчете на антифибринолитическое действие применяют при кровотечениях, обусловленных избыточным фибринолизом, что может иметь место при обширных травмах, операциях на предстательной железе, легких, поджелудочной и щитовидной железах, во время родов, а также при передозировке фибринолитических средств.

Назначают внутривенно медленно или путем длительной инфузии. Дозирование индивидуальное, с учетом активности лекарственной формы и рекомендаций фирмы-производителя.

Нежелательные эффекты: внутрисосудистые тромбозы, кожная сыпь и другие проявления аллергических реакций, при быстром введении – артериальная гипотензия.

Ф.в.: порошок во флаконах и ампулах для приготовления растворов для внутривенного введения, раствор в ампулах.

## **ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, оказывающие избирательное токсическое действие на возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний.

Они характеризуются двумя основными свойствами:

- Избирательностью действия в отношении определенных видов возбудителей
- Относительно низкой токсичностью для человека (и животных) при применении в терапевтических дозах.

В соответствии с эффективностью в отношении определенных видов возбудителей, химиотерапевтические средства подразделяются на следующие группы:

- Антибактериальные
- Противовирусные
- Противогрибковые
- Противопротозойные
- Противоглистные
- Противоэктопаразитарные

### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относят лекарственные средства, которые обладают избирательной токсичностью прежде всего в отношении бактерий.

Антибактериальное действие оказывают антибиотики, сульфаниламиды, производные 8-оксихинолина, хинолоны и фторхинолоны, хиноксалины, нитрофураны, оксадилиноны.

### **АНТИБИОТИКИ**

Это вещества, продуцируемые микроорганизмами (чаще всего микроскопическими грибами, реже – бактериями) или их синтетические аналоги и производные, способные подавлять жизнедеятельность других микроорганизмов.

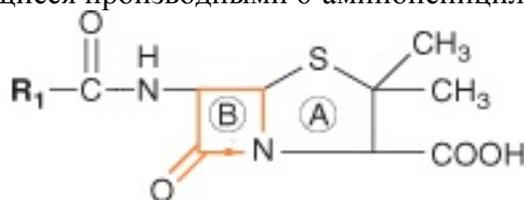
Существуют антибиотики с антибактериальной, противогрибковой и противоопухолевой активностью.

Антибактериальными свойствами обладают антибиотики следующих групп:

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы
- Макролиды
- Линкозамиды
- Тетрациклины
- Амфениколы (производные диоксиаминофенилпропана)
- Аминогликозиды
- Циклические полипептиды
- Гликопептиды
- Рифамицин

## ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Это антибиотики, являющиеся производными 6-аминопенициллановой кислоты:



Относятся к классу  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное  $\beta$ -лактамовое кольцо (B) Пенициллины являются первыми антибактериальными лекарственными средствами, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов.

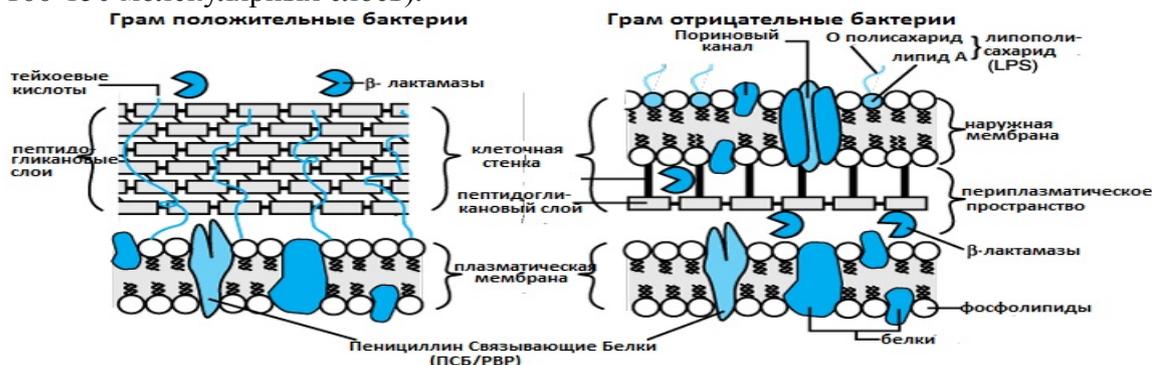
### Классификация:

- Природные или биосинтетические пенициллины (получаемые из культуральной жидкости)
  - Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли
  - Бензилпенициллин-прокаин
  - Бензатин-бензилпенициллин
  - Феноксиметилпенициллин
- Полусинтетические (получаемые путем химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты, выделяемой из культуральной жидкости)
  - Изоксазолилпенициллины (оксациллин)
  - Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)
  - Карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин)
  - Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин)
  - Ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам).

### Механизм действия

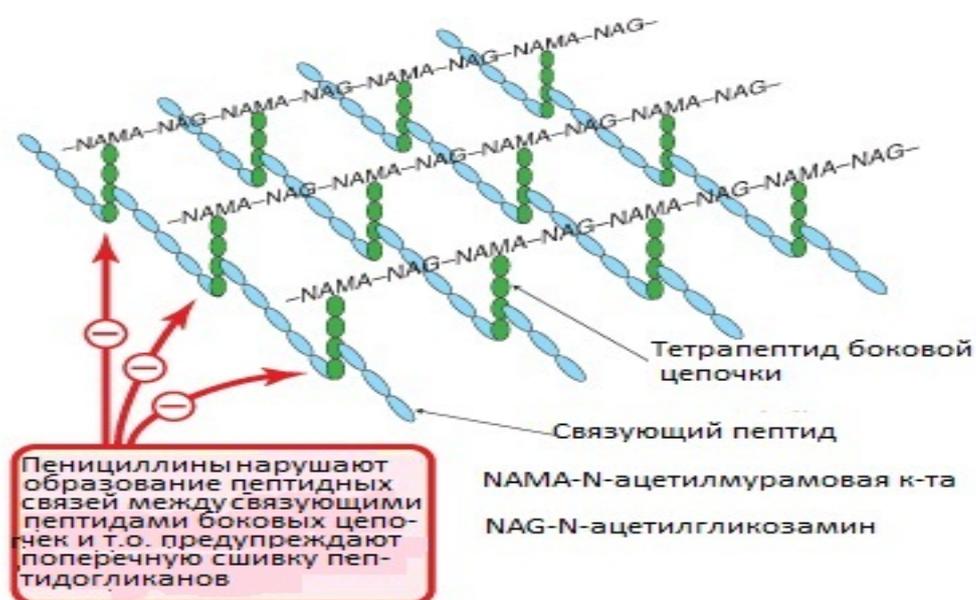
Пенициллины (и все другие  $\beta$ -лактамовые антибиотики) обладают бактерицидным действием. Они нарушают синтез клеточной стенки бактерий. В отличие от клеток млекопитающих, бактериальная клетка имеет не только цитоплазматическую мембрану, но еще и клеточную стенку, выполняющую функцию внешнего «корсета» бактерий. В состав клеточной стенки входит пептидогликан муреин. Это биополимер, длинные полимерные нити которого, образованные повторяющейся последовательностью димеров N-ацетил-гликозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, скреплены между собой множеством поперечных пептидных сшивок, что обеспечивает необходимую прочность бактериальной стенке и предотвращает разрыв клетки из-за разницы осмотического давления внутри и снаружи.

Пептидогликановый слой хорошо выражен в клетках грам-положительных бактерий (до 100-150 молекулярных слоев).



Пенициллины связываются с пенициллинсвязывающими белками представленными в цитоплазматической мембране бактерий и выполняющими роль транспептидаз, и подавляют их каталитическую активность и ингибируют таким образом транспептидазную реакцию – образование поперечных пептидных связей между полимерными молекулами пептидогликана. В результате нарушается создание бактериальной стенки, что приводит к нарушению целостности микробной стенки и гибели бактерий (см. Рис. ниже)

У грам-отрицательных бактерий пептидогликановый слой выражен слабее (1-2 слоя). Функцию внешнего корсета у таких бактерий берет на себя дополнительная наружная липидная мембрана. Через эту мембрану проникают только липофильные молекулы. Гидрофильные вещества, к которым относятся и большинство антибиотиков, могут проникать через него только по особым порам, которые формирует специальный белок порин. Пенициллины, особенно природные, плохо проникают через эти поры. Это объясняет относительную устойчивость грам-отрицательных микробов к действию пенициллинов.



## Сравнительная характеристика антимикробных свойств пенициллинов

### Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько отличаются по активности и фармакокинетике.

Природные пенициллины активны в отношении главным образом грамположительных бактерий.

К ним чувствительны:

- стрептококки
- стафилококки (кроме продуцирующих  $\beta$ -лактамазу)
- коринебактерии (включая дифтерийную палочку)
- большинство анаэробных бактерий (в том числе возбудители столбняка, газовой гангрены, а также некоторых видов актиномицетов)
- сибирязвенные бациллы
- спирохеты (трепонемы, в том числе *T. pallidum* - возбудитель сифилиса, боррелии и лептоспиры)
- а также некоторые грамотрицательные бактерии рода *Neisseria*, в том числе менингококки и гонококки.

К природным пенициллинам устойчивы: семейство кишечных бактерий (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, протей, клебсиелы), микобактерии туберкулеза, вирусы, риккетсии, простейшие.

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Ее возникновение связано прежде всего с продукцией  $\beta$ -лактамаз.

**Особенности фармакологических свойств лекарственных средств природных пенициллинов**

**Бензилпенициллин натриевая соль (Benzylpenicillin Sodium, син. Benzylpenicillinum natrium, Penicillin G Sodium)**

**Бензилпенициллин калиевая соль (Benzylpenicillin Potassium, син. Benzylpenicillinum kalium, Penicillin G Potassium).**

Разрушаются в кислой среде, в связи с чем, вводятся только парентерально (в/мыш., или в/в). Действие развивается быстро, но терапевтические концентрации сохраняются 3-4 часа, так как быстро выводятся почками.

Применение натриевой и калиевой солей бензилпенициллина ограничено инфекционными заболеваниями, вызванными наиболее чувствительными к ним микроорганизмами, которые, как полагают, не способны вообще вырабатывать  $\beta$ -лактамазы:

- Неглубокие инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. pyogenes*
- Внебольничные пневмонии, вызванные *S. pneumoniae* (при крупозной пневмонии остаются средством выбора)
- Гонорея (следует заметить, однако, что в последние годы появились штаммы гонококков, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазу и поэтому пенициллин в настоящее время не рассматривается как средство выбора при лечении гонореи)
- Менингит (пенициллины проникают через ГЭБ при воспалении мозговых оболочек)
- Сифилис
- Газовая гангрена (правда терапия антибиотиками вообще и пенициллинами в частности не является основной ввиду скоротечности процесса)
- Сибирская язва
- Лечение актиномикозов

Н.Э.: аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), эозинофилия, головная боль, тремор, судороги, гиперкалиемия или гипернатриемия, болезненность и инфильтрат в месте внутримышечного введения.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. 0,25, 0,5 и 1 млн ЕД.

**Бензилпенициллин новокаиновая соль (Benzylpenicillin Procain, син. Penicillin G Procain)**

Представляет собой депо-форму пенициллина. При растворении в воде образует суспензию из которой после внутримышечного введения пенициллин медленно поступает в кровь и его постоянный уровень в крови поддерживается в течение 12-24 часов.

Применяется обычно в сочетании с натриевой солью бензилпенициллина. Благодаря такой комбинации терапевтический эффект сохраняется при 1-2 кратном введении в течение суток.

Н.Э.: аллергические реакции, включая анафилактический шок, головная боль, тремор, судороги, психические расстройства, эозинофилия, сосудистые осложнения.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. 0,3, 0,6, 1, 1,2, 3 и 4 млн. ЕД.

**Бензатин бензилпенициллин (Benzatin Benzylpenicillin, син. Penicillin G Benzatine, Extencillin, Bicillin-1)**

Также является депо-формой, из которой после внутримышечной инъекции пенициллин медленно поступает в кровь и его постоянный уровень в крови поддерживается в зависимости от введенной дозы в течение длительного периода (от 1 до 3 недель).

Однократное введение бензатин бензилпенициллина создает в крови концентрацию значительно меньшую по сравнению с таковой при введении бензилпенициллина натриевой или калиевой соли в такой же по величине дозе. Но все же, эта концентрация

достаточно для лечения инфекций, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком (рожа, ангина, целлюлит, сифилис) при введении лекарственного средства 1 раз в 7-10 дней. Для профилактики стрептококковой инфекции необходимы еще более низкие концентрации, поэтому достаточно введение бензатин бензилпенициллина 1 раз в 21 день.

Может вызывать психические нарушения. Внутрисосудистое введение не допустимо.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. 0,3, 0,6, 1,2, 2,4 млн. ЕД.

### **Bicillin-5.**

Представляет собой комбинацию прокаин-пенициллина G и бензатин-пенициллина G.

Используется в основном для круглогодичной профилактики ревматической лихорадки.

Назначают в/мыш по 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. 1,5 млн. ЕД.

### **Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillin, син. Penicillin V)**

Отличается от предыдущих природных пенициллинов большей кислотоустойчивостью в связи с чем может назначаться перорально. Однако биодоступность при таком способе введения не превышает 30-60% и желаемую концентрацию в крови поддерживать очень сложно. Поэтому феноксиметилпенициллин назначают для лечения нетяжелых стрептококковых инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами: ангины, неглубокие инфекции мягких тканей, а также для профилактики бактериального эндокардита при стоматологических операциях.

С лечебными целями назначают по 0,25-0,5 каждые 6-8 часов, с профилактическими по 0,25 каждые 12 часов.

Ф.в.: табл. 0,1, 0,25, 0,5, сироп, капли, порошок, гранулы для приготовления суспензий.

### **Изоксазолилпенициллины**

По антимикробному спектру они близки к природным пенициллинам, однако уступают им по активности в отношении большинства микробов.

Принципиальным отличием изоксазолпенициллинов от природных (и других пенициллинов) является устойчивость к гидролизу  $\beta$ -лактамазами.

$\beta$ -лактамазы – это ферменты, вырабатываемые микроорганизмами, и разрушающие  $\beta$ -лактаманное кольцо и инактивирующие тем самым антибиотик.

Выработка  $\beta$ -лактамаз микробами лежит в основе приобретенной резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам многих микроорганизмов. Особенно это характерно для стафилококков.

Изоксазолпенициллины, в связи с их устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз, являются антистафилококковыми антибиотиками.

Основным антибиотиком этой группы является оксациллин.

### **Оксацillin (Oxacillin, Oxacillin-Sodium)**

Главное применение оксациллина – лечение стафилококковых инфекций. Может назначаться внутрь, так как устойчив к действию соляной кислоты. Однако при этом в крови не создаются таких высоких концентраций, как при парентеральном введении (в/мыш., или в/в).

Внутрь назначают до еды по 0,5-1,0 каждые 6 часов, парентерально 4,0-12,0 в 4-6 введений.

Н.Э.: аллергические реакции, включая анафилактический шок, лейкопения, эозинофилия, диарея, повышение уровня печеночных трансаминаз, суперинфекция., транзиторная гематурия у детей.

Ф.в.: капс. 0,25, табл. 0,25 и 0,5, порошок для инъекций во флак. по 0,25 и 0,5.

## Аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов более широкий по сравнению с природными пенициллинами за счет влияния на кишечную группу микробов (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, протей). По активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами.

### Ампициллин (Ampicillin, Ampicillin-Sodium)

Полусинтетический антибиотик, полученный путем ацилирования 6-аминопенициллановой кислоты остатком аминоксислоты.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов, чувствительных к бензилпенициллину, а также проявляет активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий кишечной группы.

На пенициллиназоустойчивые стафилококки, устойчивые к бензилпенициллину не влияет, так как разрушается пенициллиназой

В отличие от бензилпенициллина не разрушается в кислой среде желудка и может назначаться энтерально. При приеме внутрь однако биодоступность не высокая (30-40%), что не всегда может обеспечить необходимую концентрацию антибиотика в крови.

В виде натриевой соли вводится парентерально в/мыш или в/в.

Рекомендуемые доза при приеме внутрь составляют 0,5 каждые 6 часов, при парентеральном введении 2,0-6,0 в 4 введения.

Н.Э.: аллергические реакции, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, диарея, суперинфекция, рвота, тошнота, глоссит, стоматит, неаллергическая макулопапулезная сыпь, не сопровождающаяся зудом.

Ф.в.: табл., капс. 0,25, 0,5, 2,5% суспензия для приема внутрь, порошок для инъекций во флак. по 0,25, 0,5, 1,0 и 2,0 в виде натриевой соли.

### Амоксициллин (Amoxicillin, Amoxicillin sodium, Amoxicillin trihydrate)

Производное ампициллина.

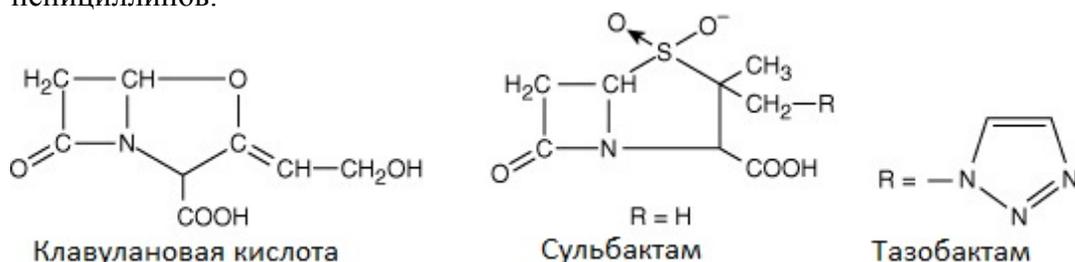
Отличается от последнего более быстрым всасыванием после приема внутрь. Из-за кратковременного пребывания в ЖКТ он неэффективен при дизентерии. В остальном его антибактериальные свойства сходны с таковыми ампициллина.

Применение: инфекции респираторного тракта и мочевыводящих путей легкой и средней тяжести, эрадикация *H. pylori*, профилактика эндокардита.

Назначают внутрь, с лечебными целями по 0,25-0,5 каждые 8 часов.

Ф.в.: капс. 0,25, 0,5, табл. 0,125, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,5% и 5% суспензия во флак. по 60 мл, порошок и гранулы для приготовления суспензий.

Аминопенициллины, также как и природные пенициллины, подвержены гидролизу  $\beta$ -лактамазами. Для преодоления резистентности микробов, связанной с продукцией  $\beta$ -лактамаз, разработаны вещества, способные подавлять активность этих ферментов. Это так называемые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз – клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Они используются для создания комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.



Ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) активны в отношении микрофлоры с приобретенной

резистентностью, обусловленной продукцией β-лактамаз: стафилококков, гонококков и др.

### **Амоксициллин/клавуланат (Amoxicillin/clavulanate, син. Amoxyclav, Augmentin)**

Ингибиторозащищенный аминопенициллин, содержащий амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой.

По сравнению с амоксициллином проявляет большую активность в отношении микрофлоры с приобретенной устойчивостью, обусловленной продукцией β-лактамаз: стафилококков, мораксел, гемофильной палочки, эшерихий, протей. В отношении микробов, устойчивость которых не связана с продукцией β-лактамаз, таких как метициллинорезистентные стафилококки, пневмококки каких-либо преимуществ не имеет.

Применяется по тем же показаниям, что и амоксициллин, но предпочтителен при более тяжелых и рецидивирующих формах, а также используется при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для химиопрофилактики в хирургии.

Назначают внутрь во время еды по 0,375-0,625 каждые 8 часов или по 1,0 каждые 12 часов и в/в 1,2 каждые 6-8 часов.

Н.Э.: аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, эозинофилия, повышение уровня печеночных трансаминаз, суперинфекция.

Ф.в.: табл. 0,375, 0,625, порошок для приготовления 3,1% или 6,25% суспензии для приема внутрь, лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 0,6 и 1,2.

### **Карбоксипенициллины.**

Спектр действия карбоксипенициллинов в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым природных пенициллинов, но по активности им уступают.

Карбоксипенициллины, как и аминопенициллины, действуют на кишечную группу микробов, а также, в отличие от них, проявляют активность в отношении синегнойной палочки.

### **Карбенициллин (Carbenicillin)**

Применяется для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами синегнойной палочки (инфекции нижних дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции мягких тканей).

Высоко чувствителен к действию β-лактамаз. Не устойчив в кислой среде желудочного сока.

Вводят внутривенно путем медленной инфузии в течение 30-60 минут

Назначают по 1,0-2,0 4 раза в день.

Более часто по сравнению с другими пенициллинами вызывает нарушения со стороны крови: понижение уровня гемоглобина, лейкопению, тромбоцитопению.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 1,0.

### **Тикарциллин (Ticarcillin)**

Сходен с карбенициллином, но в 4 раза более активен в отношении синегнойной палочки.

Назначают в/мыш. и в/в, обычно 3-6 раз в сутки.

Ф.в.: порошок во флак. по 1,0.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается неустойчивостью к β-лактамазам. Ингибиторозащищенным карбоксипенициллином является тикарциллина/клавуланат.

### **Уреидопенициллины.**

Антипсевдомонадные пенициллины. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбенициллины и приближаются к амино- и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грам-отрицательных бактерий: синегнойной палочки и других псевдомонад, протей,

клебсиелл, шигелл, сальмонелл, эшерихий, гемофильных бактерий, гонококков, бактероидов.

Самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их неустойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз. Этот недостаток в значительной степени преодолен созданием ингибиторозащищенного пиперациллина/тазобактама, обладающего, по-видимому, наиболее широким спектром и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов.

#### Азлоциллин (Azlocillin)

Предложен в качестве антипсевдомонадного пенициллина, хотя может быть использован и для лечения инфекций, вызванных протеем, клебсиеллами, гемофильной и кишечной палочками, гонококками, бактероидами.

Назначают в/в в дозе 2,0-3,0 каждые 4-6 часов

Ф.в: порошок для инъекций во флак. по 0,5, 1,0, 2,0 и 4,0

#### Пиперациллин (Piperacillin)

Сходен по антимикробным свойствам с азлоциллином и может применяться при интраабдоминальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей, мочевыводящих и дыхательных путей, гинекологических инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Назначают в/мыш или в/в по 2,0-4,0 каждые 4-6 часов.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 1,0, 2,0, 3,0 и 4,0

#### Пиперациллин/тазобактам (Piperacillin/tazobactam, син. Tazocin)

Ингибиторозащищенный пиперациллин.

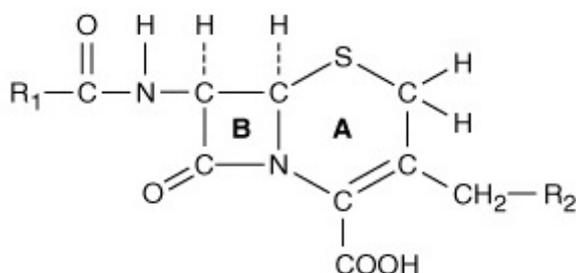
Применяется для лечения тяжелых, преимущественно назокомиальных инфекций различной локализации, вызванных полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой: пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, осложненные инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис.

Назначают в/в по 2,25-4,0 каждые 6-8 часов.

Ф.в.: лиофилизированный порошок для инъекций во флак. по 2,25 и 4,5.

### ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Группа  $\beta$ -лактамных антибиотиков, являющихся производными 7-аминоцефалоспоровой кислоты:



Выделяют четыре поколения цефалоспоринов:

I поколение (цефазолин, цефалексин)

II поколение (цефуроксим, цефаклор)

III поколение (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон)

IV поколение (цефепим).

#### Механизм действия

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано, как и у пенициллинов (и других  $\beta$ -лактамных антибиотиков) с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Однако белки с которыми связываются цефалоспорины и пенициллинсвязывающие белки различаются, что может быть причиной имеющих

отличий в спектре антимикробного действия, активности и отсутствием полной перекрестной резистентности этих двух групп в-лактамовых антибиотиков.

#### Спектр антимикробного действия

В ряду от первого к третьему поколению цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительной бактериальной микрофлоры.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие клинически значимой активности в отношении энтерококков, стафилококков, резистентных к метициллину (MRSA) и листерий.

#### Сравнительная характеристика антимикробных свойств цефалоспоринов

##### **Цефалоспорины I поколения**

Цефалоспорины I поколения обладают выраженной активностью против грамположительных бактерий. В этом они превосходят представителей II и III поколений, уступая им по действию на грамотрицательные микроорганизмы.

К цефалоспорином I поколения чувствительны грамположительные кокки (пневмококки, стрептококки, пенициллинчувствительные стафилококки), грамотрицательные менингококки, гонококки, грамотрицательные палочки (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, индолотрицательные протеи), грамположительные палочки (кlostридии). Синегнойная палочка, энтеробактер, сerratии, индолположительные протеи, неспорообразующие анаэробные грамотрицательные бактерии (бактероиды), а также энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, листерии устойчивы (не чувствительны) к действию цефалоспоринов I поколения.

Ни один из цефалоспоринов I поколения не создает в цереброспинальной жидкости концентрации, достаточной для лечения менингита.

##### **Цефазолин (Cefazolin, син. Kefzol)**

Цефалоспорин I поколения для парентерального применения.

Проявляет противомикробную активность в отношении прежде всего грамположительных коков: стрептококков, стафилококков, кроме метициллинорезистентных. Активен против менингококков, гонококков, кlostридий, дифтерийной палочки, актиномицетов, клебсиелл и эшерихий. Резистентен к действию стафилококковых в-лактамаз, но чувствителен к таковым грамотрицательных бактерий. Плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, выводится с мочой в неизменном виде, период полувыведения около 2 часов.

Применение: периоперационная химиопрофилактика в хирургии, лечение, вызванных чувствительными микроорганизмами, инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, верхних и нижних дыхательных путей, желчевыводящих путей, бактериальный эндокардит, септицемия.

Назначают в/мыш или в/в с лечебными целями по 0,5-1,5 каждые 6-12 часов, в зависимости от тяжести инфекции и с профилактическими целями - по 1,0-2,0 за 1 час до операции.

Переносится хорошо, серьезные побочные эффекты отмечаются относительно редко.

Н.Э.: аллергические реакции, диарея, суперинфекция, эозинофилия, боли после внутримышечного введения, флебит после внутривенного введения.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25, 0,5 и 1,0.

##### **Цефалексин (Cefalexin, син. Ceporex, Oracef)**

Цефалоспорин I поколения, эффективный в отличие от цефазолина при энтеральном введении в организм. Хорошо всасывается после перорального приема, выделяется с мочой в неизменном виде, период полувыведения около 1,5 часов. Переносится хорошо, серьезные побочные эффекты отмечаются относительно редко.

Проявляет активность преимущественно в отношении грамположительных кокков и применяется для лечения тонзиллофарингита, острого среднего отита, амбулаторных инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Назначают внутрь по 1,0-2,0 каждые 6 часов.

Н.Э.: аллергические реакции, диарея, суперинфекция, эозинофилия, подъем трансаминаз. Ф.в.: табл., капс., 0,25, 0,5, 2,5% и 5% суспензия во флак. по 60 мл, гранулы для приготовления суспензии.

### **Цефалоспорины II поколения**

Проявляют меньшую активность против грамположительных микроорганизмов по сравнению с цефалоспорином I поколения, но более активны в отношении грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины II поколения более устойчивы к гидролизу в-лактамазами грамотрицательных бактерий и поэтому действуют не только на эшерихий, шигелл, сальмонелл, индолотрицательного протей, но и на индолположительного протей, клебсиелл, а также некоторых штаммов энтеробактера, серраций, гемофильной палочки, не чувствительных к цефалоспорином I поколения.

Синегнойная палочка, *Bacteroides fragilis*, *Clostridia difficile* (возбудитель псевдомембранозного колита) а также энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, листерии устойчивы (не чувствительны) к действию цефалоспоринов II поколения.

### **Цефуроксим (Cefuroxime, син. Zinnat, Zinacef)**

Цефалоспорин II поколения.

По-видимому наиболее устойчивый из цефалоспоринов II поколения к действию в-лактамаз и проявляет более высокую антимикробную активность по сравнению с цефалоспорином I поколения против грамотрицательных микроорганизмов, особенно в отношении энтеробактера, индолположительного протей, клебсиелл и гемофильной палочки.

Большинство грамположительных кокков также чувствительны к цефуроксиму.

Единственный из цефалоспоринов II поколения который можно использовать для лечения менингита, вызванного *H. influenzae* (включая штаммы резистентные к ампициллину), *N. meningitis*, *S. pneumonia*, так как при воспалении мозговых оболочек создается его достаточная концентрация в спинномозговой жидкости. Однако по эффективности он уступает цефтриаксону и цефотаксиму и не должен использоваться при наличии такой альтернативы.

Цефуроксим плохо всасывается при приеме внутрь и для энтерального введения используется в виде аксетила.

Применяется при внебольничной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, периоперационной профилактики.

Назначают в/в и в/мыш по 0,75-1,5 каждые 6-8 часов в зависимости от тяжести инфекции, при менингите - по 3,0 каждые 8 часов, для профилактики послеоперационной инфекции вводят 1,5 грамма за 1 час до операции.

Н.Э.: диарея, тошнота, аллергические реакции, суперинфекция, псевдо-мембранозный колит, эозинофилия, флебит после внутривенного введения, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25, 0,75 и 1,5.

### **Цефаклор (Cefaclor, син. Ceclor)**

По спектру антимикробного действия сходен с цефуроксимом, однако уступает ему по активности в отношении стрептококков, стафилококков, менингококков и гонококков, а также моракселл и гемофильной палочки, что связывают с меньшей устойчивостью к гидролизу в-лактамаз.

Хорошо всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта, но пища может несколько замедлять этот процесс. В ЦНС не проникает. Выделяется в неизменном

виде с мочой. Период полувыведения приблизительно в два раза меньший, чем у цефуроксима (50 минут против 1,7 часа).

Применяется при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, вызванных чувствительной микрофлорой. Назначают внутрь по 0,25-0,5 каждые 8 часов.

Н.Э.: диарея, аллергические реакции, эозинофилия, суперинфекция, псевдомембранозный колит.

Ф.в.: капс. и табл. по 0,25, гранулы для приготовления 2,5%, 3,75% и 5% суспензии.

### **Цефалоспорины III поколения**

Для третьего поколения цефалоспоринов характерен более широкий спектр антимикробного действия в отношении грамотрицательных бактерий. В дополнение к грамотрицательным бактериям, чувствительным к цефалоспорином предыдущих поколений, они проявляют активность в отношении цитробактера, серраций и провиденсий, а также продуцирующих в-лактамазу штаммов гемофильной палочки и нейссерий. Цефтазидим и цефоперазон активны против синегнойной палочки.

Цефалоспорины III поколения оказывают противомикробное действие в отношении стрептококков, стафилококков, кроме метициллинорезистентных, коринобактерий, однако по активности против грамположительных бактерий уступают цефалоспорином I поколения.

Энтерококки, метициллинорезистентные стафилококки, листерии, сибироязвенные бациллы устойчивы к действию цефалоспоринов III поколения.

У цефалоспоринов III поколения наиболее выражена также способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в спинно-мозговой жидкости.

### **Цефотаксим (Cefotaxime, син. Claforan)**

Базовый антибиотик третьего поколения цефалоспоринов.

Проявляет устойчивость к большинству бактериальных в-лактамаз и обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий. Однако активность против бактериоидов, продуцирующих хромосомные в-лактамазы, невысокая.

Цефотаксим - единственный из цефалоспоринов, подвергающийся метаболизму в организме. Образующийся метаболит проявляет сходное противомикробное действие, однако уступает ему по активности. Экскретируется с мочой. Период полувыведения цефотаксима составляет около 1 часа, его активного метаболита - 1,5 часа.

Применяется для лечения инфекций различной локализации, вызванных чувствительными микроорганизмами. Особенно показан при менингите и других нейроинфекциях, вызванных гемофильной палочкой, пенициллиночувствительным пневмококком и менингококком.

Назначают в/в и в/мыш по 1,0-2,0 каждые 4-8 часов в зависимости от тяжести инфекции. Максимальная суточная доза 12,0.

Н.Э.: диарея, рвота, тошнота, аллергические реакции, суперинфекция, псевдомембранозный колит, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, подъем печеночных трансаминаз, повышение креатинина крови, флебит после внутривенного введения.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25, 0,5, 1,0, 2,0.

### **Цефтриаксон (Ceftriaxone, син. Rocefin)**

Цефалоспорин III поколения, близкий по противомикробному действию с цефотаксимом: обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательной микрофлоры, может быть использован для лечения менингита и других нейроинфекций (создает терапевтические концентрации в спинно-мозговой жидкости), против грамположительной микрофлоры имеет более низкую активность, чем цефалоспорины I поколения, активен против анаэробов.

Отличается от цефотаксима тем, что медленнее выводится из организма (период полувыведения 8 часов), что позволяет назначать его один или два раза в день. Элиминируется из организма не только с мочой, но и с желчью. Высокая концентрация цефтриаксона в желчи может создать при ультразвуковом исследовании картину псевдохолелитиаза.

Используется по тем же показаниям, что и цефотаксим.

Назначается в/в или в/мыш по 1,0-2,0 в одно введение, при менингите - 2,0-4,0 в два введения с интервалом 12 часов, при острой гонорее - 0,25 в/мыш однократно. Максимальная суточная доза 4,0.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25, 0,5, 1,0 и 2,0.

#### **Цефтазидим (Ceftazidime, син. Fortum)**

Цефалоспорин III поколения проявляющий активность в отношении синегнойной палочки и сходных с ней других грамотрицательных неферментирующих бактерий, что существенно отличает его от цефотаксима и цефтриаксона. Заметно уступает им по активности против стрептококков, в том числе пневмококков. В остальном сходен с ними. Вводится в организм парентерально, Проникает через ГЭБ и создает терапевтические концентрации в спинно-мозговой жидкости. Экскретируется с мочой в неизменном состоянии. Период полувыведения 2 часа.

Показан прежде всего при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, особенно, в связи с бактерицидным характером действия, на фоне нейтропении.

Назначают в/в или в/мыш по 2,0-4,0 в день, разделенные на 2-3 введения с интервалами 8-12 часов. Максимальная суточная доза 6,0.

Н.Э.: аллергические реакции, диарея, псевдомембранозный колит, суперинфекция, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитоз, повышение мочевины крови, подъем печеночных трансаминаз, флебит после внутривенного введения, судороги.

Ф.в.: порошок во флак. по 0,25, 0,5, 0,75 и 1,0.

#### **Цефоперазон (Cefoperazone, син. Cefobid)**

Антисинегнойный цефалоспорин III поколения.

Уступает по активности в отношении синегнойной палочки цефтазидиму. Хуже проникает через ГЭБ и не создает терапевтических концентраций в ликворе. Но, в отличие от цефтазидима, выводится из организма в основном с желчью и только 25% с мочой, так, что при нарушении выделительной функции почек коррекции доз не требуется. Может вызывать гипопротромбинемию и дисульфирамоподобную реакцию.

Назначают в/в или в/мыш по 1,0-2,0 каждые 12 часов, при жизнеугрожающих инфекциях - в суточной дозе 16,0, разделенной на 3-4 введения с интервалами 6-8 часов.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,5, 1,0 и 2,0.

#### **Цефалоспорины IV поколения**

##### **Цефипим (Cefipim, син. Maxipim)**

Представитель IV поколения цефалоспоринов. Во многом напоминает цефалоспорины III поколения, но более устойчив к гидролизу хромосомными в-лактамазами (как например, продуцируемыми энтеробактером), а также в-лактамазам с расширенным спектром действия, инактивирующими многих из представителей III поколения.

Проявляет активность в отношении большинства представителей семейства кишечных бактерий, резистентных к другим цефалоспорином из-за продукции в-лактамаз широкого спектра действия. По активности в отношении гемофильной палочек, нейссерий превосходит по крайней мере in vitro цефотаксим. Активность в отношении синегнойной палочки сравнима с таковой цефтазидима, но по активности против других грамотрицательных неферментирующих бактерий уступает ему. По активности против стрептококков и метициллинчувствительных стафилококков превосходит цефтазидим и сравним с цефотаксимом.

К цефипиму не чувствительны метициллинрезистентные стафилококки, пенициллинрезистентные пневмококки, энтерококки, листерии, микобактерии.

Проникает через ГЭБ и создает терапевтические концентрации в спинно-мозговой жидкости. Элиминируется почками с мочой. Период полувыведения около 2 часов и напоминает по фармакокинетическим свойствам цефтазидим.

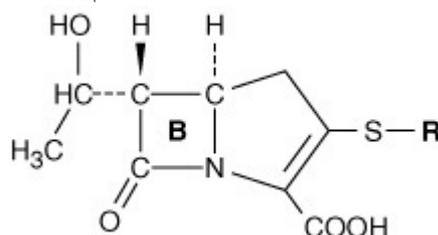
Применение: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры), осложненные инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные инфекции, сепсис.

Назначают в/в или в/мыш по 1,0-2,0 каждые 12 часов.

Ф.в.: порошок для инъекций по 0,5, 1,0 и 2,0.

## КАРБАПЕНЕМЫ

Группа полусинтетических антибиотиков, содержащих в структуре молекулы четырехчленное в-лактамное кольцо:



В настоящее время их разделяют на две группы. К первой относят эртапенем, к второй - имипенем и меропенем.

Механизм действия, как и у других в-лактамных антибиотиков, связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий, что сопровождается развитием бактерицидного эффекта в отношении чувствительных микроорганизмов.

По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами, карбапенемы более устойчивы к действию в-лактамаз и обладают более широким спектром противомикробного действия.

### Имипенем (Imipenem)

Полусинтетическое производное природного антибиотика тиенамицина, продуцируемого *Streptomyces cattleya*. Проявляет активность в отношении широкого круга аэробных и анаэробных микроорганизмов. К имипенему чувствительны стрептококки, энтерококки (кроме *E. faecium*), стафилококки (кроме метициллинорезистентных), листерии, большинство представителей семейства Enterobacteriaceae, большинство штаммов синегнойной палочки и близких к ней неферментирующих грамотрицательных бактерий, анаэробы, включая бактериоидов.

Имипенем не всасывается из ЖКТ. В почках подвергается гидролизу дегидропептидазой и не создает в моче эффективных концентраций, в связи с чем используется в комбинации с циластатином - ингибитором почечной дегидропептидазы (Tienam, Primaxin). Период полувыведения около 1 часа.

Применяется в комбинации с циластатином для лечения широкого круга инфекций, включая осложненные инфекции мочевыводящих путей, тяжелые инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры), интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис, бактериальный эндокардит, нейтропеническая лихорадка, вызванные резистентной к действию других антибиотиков и смешанной микрофлорой.

Назначается в/в по 0,5-1,0 каждые 6 часов и в/мыш по 0,5 каждые 8-12 часов

Н.Э.: наиболее часто тошнота и рвота, гипотензия, судороги при превышении рекомендуемой скорости внутривенного введения, аллергические реакции, особенно у лиц с аллергией к другим в-лактамным антибиотикам, болезненность в месте инъекции, флебит, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции почек.

Ф.в.: в комбинации с циластатином (Tienam, Primaxin) порошок для инъекций во флак. по 0,5.

### Меропенем (Meropenem, син. Meronem)

Диметилкарбамоил пирролидинилпроизводное тиенамицина.

Близок по структуре с меропенемом и оказывает противомикробное действие сходное с ним.

Отличается более высокой активностью в отношении синегнойной палочки, но менее выраженной в отношении грамположительных кокков.

Не разрушается почечной дегидропептидазой, в связи с чем нет необходимости комбинировать с циластатином.

Применяется по тем же показаниям, что и имипенем, а также может быть использован при менингите, так как развитие судорог при введении меропенема не характерно.

Назначают в/в по 1,0 каждые 8 часов (при менингите - по 2,0), в/мыш - по 0,5-0,75 каждые 12 часов.

Н.Э.: аллергические реакции, включая анафилактический шок, тошнота, рвота, суперинфекция, лейкопения, тромбоцитопения, нефротоксичность, флебит.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,5 и 1,0.

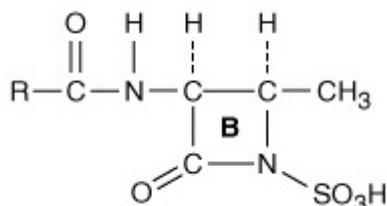
### Эртапенем (Ertapenem)

Отличается от имипенема и меропенема менее выраженной активностью в отношении синегнойной палочки, при сопоставимой активности в отношении представителей семейства кишечных (*Enterobacteriaceae*) бактерий.

Вводится 1 раз в сутки в/в или в/мыш по 1,0.

Ф.в.: порошок во флак. по 1,0.

## МОНОБАКТАМЫ



### Азтреонам (Aztreonam, син. Azactam)

Моноциклический в-лактамный антибиотик, выделенный из *Chromobacterium violaceum*.

Подобно другим в-лактамным антибиотикам взаимодействует с пенициллинсвязывающими белками и нарушает образование клеточной стенки бактерий, что приводит к гибели чувствительных микробов. Однако, в отличие от большинства других в-лактамных антибиотиков, азтреонам оказывает бактерицидное действие в отношении только аэробной грамотрицательной микрофлоры. Он проявляет активность в отношении представителей семейства кишечных бактерий (*Enterobacteriaceae*), синегнойной палочки, гемофильной палочки, гонококков. Грамположительные и анаэробные бактерии резистентны, что связывают с высокой чувствительности азтреонама к гидролизу их в-лактамазами.

Применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при воспалении мозговых оболочек, через плаценту, проникает в молоко. Частично метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения около 1,5-2 часов.

Азтреонам является антибиотиком резерва для лечения инфекций, вызванных чувствительными аэробными грамотрицательными бактериями при неэффективности или непереносимости аминогликозидов.

Назначается в/в или в/мыш по 1,0-2,0 каждые 8-12 часов, в зависимости от тяжести инфекции.

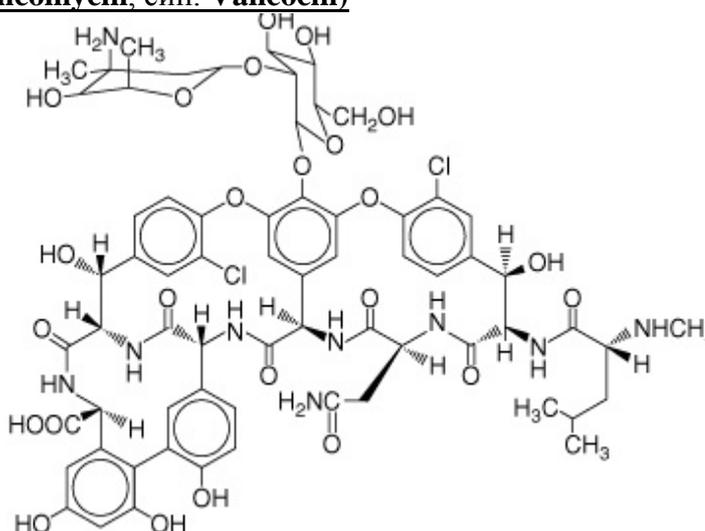
Переносится хорошо. Перекрестная аллергия с пенициллинами отсутствует. Из побочных эффектов отмечают диспепсические расстройства, головную боль, головокружение, бессонницу, флебит, болезненность и инфильтрат в месте инъекции, возможно появление желтухи.

Ф.в.: порошок во флак. по 0,5 и 1,0.

## Другие антибиотики, нарушающие образование клеточной стенки бактерий

### ГЛИКОПЕПТИДЫ

#### Ванкомицин (Vancomycin, син. Vancocin)



Трициклический гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amiclatopsis orientalis*. Нарушает образование клеточной стенки бактерий, образуя комплекс с ацил-D-аланил-D-аланином боковой цепи пептидогликана и препятствуя таким образом образованию пептидных шивков, что приводит к гибели чувствительных микробов. Бактерицидный эффект развивается более медленно, чем при применении в-лактамовых антибиотиков.

Спектр антимикробной активности включает практически всех грамположительных аэробных и анаэробных бактерий: стафилококков, в том числе метициллинорезистентных, стрептококков, пневмококков, энтерококков, листерий, коринебактерий, анаэробных пептострептококков, пептококков, клостридий (в том числе *C. difficile* - возбудителя антибиотик ассоциированного псевдомембранозного колита). Грамотрицательные бактерии не чувствительны (за исключением *Flavobacterium meningosepticum*). Отсутствие активности в отношении грамотрицательных бактерий связывают с недостаточным проникновением через их наружную мембрану из-за большого размера молекул ванкомицина.

Ванкомицин практически не всасывается из ЖКТ и в расчете на резорбтивное действие вводится парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проникает в спинно-мозговую жидкость при воспалении мозговых оболочек. Выводится из организма через почки с мочой в неизменном виде. Период полувыведения 6-8 часов.

Основным показанием к назначению ванкомицина являются тяжелые, угрожающие жизни инфекции, такие, например, как сепсис, эндокардит, вызванные метициллинорезистентными стафилококками. Другими показаниями могут быть тяжелые инфекции, вызванные метициллиночувствительными стафилококками и другими грамположительными бактериями, при аллергии к в-лактамовым антибиотикам, а также антибиотик ассоциированный псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*, при неэффективности или непереносимости метронидазола.

Назначают в расчете на системное действие в/в по 1,0 каждые 12 часов, при псевдомембранозном колите - внутрь по 0,125 каждые 6 часов.

Н.Э.: многочисленны и существенно зависят от степени очистки активной субстанции, а также дозы, длительности применения и возраста пациента - нарушение функций почек (повышение креатинина и мочевины в крови), ЦНС (головокружение, головная боль, понижение слуха, вестибулярные нарушения), местные реакции (боль, жжение в месте введения, флебит), аллергические реакции (сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок), кровь (лейкопения, тромбоцитопения), ЖКТ (тошнота, рвота,

диарея), транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз. При быстром внутривенном введении возможно развитие артериальной гипотензии, тахикардии и гиперемии лица и верхней половины туловища (синдром красного человека), что связывают с массивным высвобождением гистамина из тучных клеток под влиянием ванкомицина.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,5 и 1,0.

### **Тейкопланин (Teicoplanin, син. Targocid)**

Гликопептидный антибиотик, выделенный из культуры *Actinoplanes teichomyetius*.

Подобно ванкомицину является ингибитором синтеза клеточной стенки и проявляет антимикробную активность только в отношении грамположительных бактерий.

Отличается более длительным периодом полувыведения (около 47-70 часов).

Назначают по 0,2-0,4 в/в, а также, в отличие от ванкомицина, в/мыш 1-2 раза в сутки, при псевдомембранозном колите внутрь по 0,2 - 2 раза в сутки.

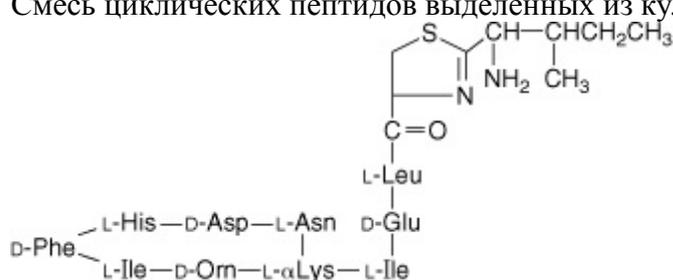
Н.Э.: такие же как у ванкомицина.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак по 0,2 и 0,4.

## **ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ**

### **Бацитрацин (Bacitracin)**

Смесь циклических пептидов выделенных из культуры *Bacillus subtilis*.



Ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, нарушая механизм переноса мономеров пептидагликана в создающуюся клеточную стенку.

Проявляет активность только в отношении грамположительных бактерий.

Из-за высокой нефротоксичности в расчете на системное действие не используется.

Применяется только местно в виде мазей, а также растворов для промываний, орошения повязок, тампонов и т.п. при лечении гнойных ран, пролежней, язв, остеомиелита, ранений суставов, полостей тела. Плохо всасывается и при местном применении резорбтивное действие почти не проявляется.

Н.Э.: аллергические реакции.

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ**

### **ПОЛИМИКСИНЫ**

Группа сходных по структуре и противомикробному действию полипептидных антибиотиков, продуцируемых аэробными спорообразующими почвенными бактериями рода *Bacillus*.

Проявляют свойства катионных детергентов. Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран, будучи поверхностно активными веществами, вызывают нарушение их структуры и целостности, что сопровождается утратой барьерных функций мембран и разрушением микробных клеток. Бактерицидный эффект развивается быстро и наблюдается как в состоянии покоя, так и в процессе роста и размножения бактерий.

Антимикробная активность полимиксинов ограничена грамотрицательными бактериями.

Они проявляют активность в отношении энтеробактера, эшерихий, клебсиелл, сальмонелл, шигелл, большинства штаммов синегнойной палочки.

Не чувствительны к действию полимиксинов протей, грамположительные и грамотрицательные кокки, патогенные анаэробы, микобактерии, грибы. Полагают, что резистентные микроорганизмы способны каким-то образом ограничивать возможность образования комплекса антибиотик-фосфолипидный компонент мембраны.

Полимиксины не всасываются из ЖКТ и плохо абсорбируются при их нанесении на кожу, в том числе поврежденную, и слизистые оболочки.

При парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры и распределяются в основном внеклеточно. Не проходят через ГЭБ, хотя в небольших количествах проникают через плаценту и в молоко. Не метаболизируются и выводятся в неизменном виде почками.

Полимиксины предназначены прежде всего для местного применения. Их использование в расчете на системное действие ограничено из-за высокой нефро- и нейротоксичности, присущей этим антибиотикам.

#### **Полимиксин М сульфат (Polimyxini M sulfas, син. Polimyxin M sulfate)**

Предназначен для местного применения и (реже) для приема внутрь.

Местно, применяют при различных вялотекущих гнойных процессах: вялозаживающих ранах, инфицированных ожогах, пролежнях, инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз и уха, абсцессах, вызванных синегнойной палочкой и другими грамотрицательными микроорганизмами.

Возможно назначение внутрь при кишечных инфекциях, вызванных бактериями чувствительными к полимиксинам, при неэффективности других антибиотиков, а также для санации кишечника при подготовке больных к операции на толстой кишке.

Местно назначают в виде мази, линимента несколько раз в сутки.

Внутрь назначают в виде таблеток по 2-3 млн ЕД в сутки в 3-4 приема.

При пероральном и местном применении побочные эффекты возникают редко. В отдельных случаях возможны гиперемия кожи, сыпь, диспепсические явления, что связывают с раздражающим действием лекарственного средства.

Ф.в.: табл. по 500000 ЕД, мазь 20000 ЕД в 1 грамме в тубах по 5,10, 15, 25, 30 и 50 грамм, линимент 10000 ЕД в 1 мл в склянках по 30 мл.

#### **Полимиксин В сульфат (Polimyxini B sulfas, син. Polimyxin B sulfate)**

В отличие от полимиксина М сульфата предназначен для применения не только в расчете на местное действие, но и на резорбтивное. Назначают внутримышечно, внутривенно, внутрь и местно.

Применяют при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательной бактериальной микрофлорой при ее устойчивости к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам: парентерально - при сепсисе, пневмонии; внутрь - при кишечных инфекциях; местно - при инфекциях ЛОР-органов (отит, синусит), кожи (инфицированные ожоги, абсцесс, флегмона, пролежни), костей (остеомиелит) и глаз (кератит, конъюнктивит).

Парентерально назначают по 1,5-2,5 мг/кг в сутки в 3-4 введения, внутрь - по 0,1 каждые 6 часов, в глазной практике - в виде 0,1%-0,25% раствора по 1-3 капли каждый час.

Н.Э.: при парентеральном введении нефро- и нейротоксичность, нарушение нервно-мышечной передачи, аллергические реакции, при приеме внутрь - боли в эпигастриальной области, тошнота, снижение аппетита.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,025 и 0,05.

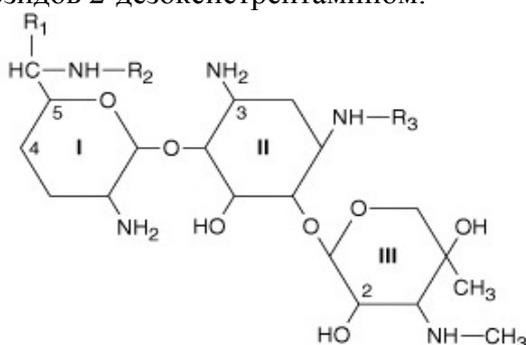
### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА**

Эта группа антибиотиков включает:

- аминогликозиды
- хлорамфеникол
- тетрациклины
- макролиды

## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Это группа антибиотиков, в структуре молекул которых содержатся два и более аминоксахара, соединенных гликозидной связью с гексозным ядром, представленном у большинства аминогликозидов 2-дезоксистрептамином:



В настоящее время выделяют 3 поколения аминогликозидов:

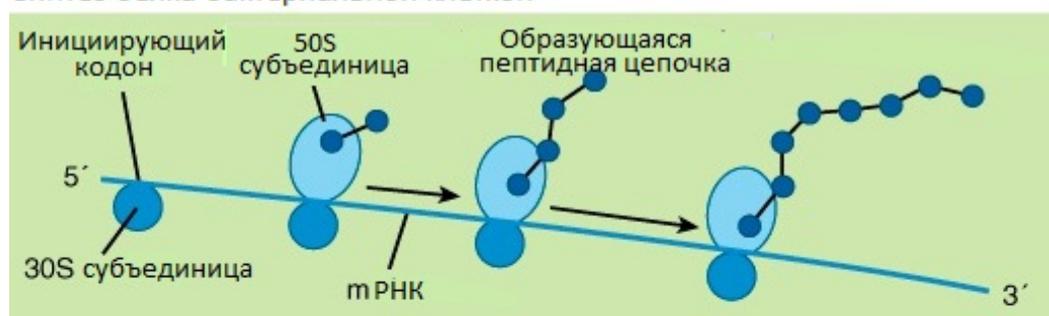
- I поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин.
- II поколение – гентамицин, тобрамицин.
- III поколение – амикацин.

### Механизм действия

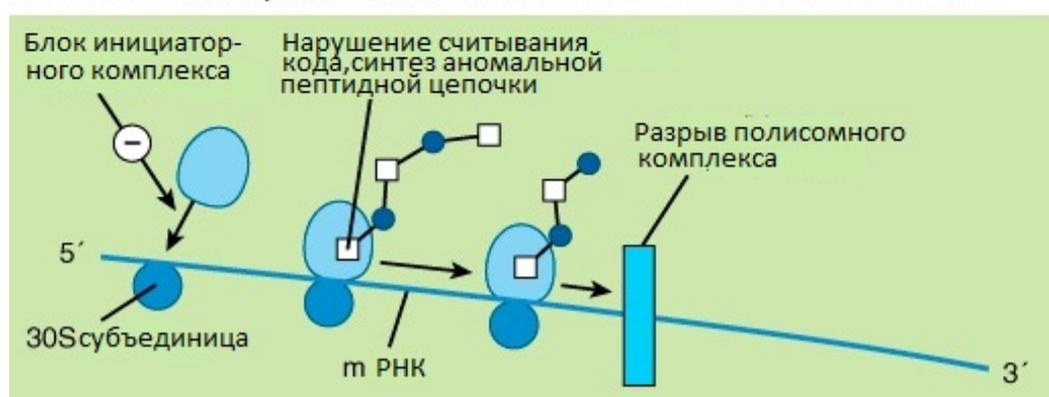
Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка микробной клетки.

С помощью кислородзависимого активного транспорта аминогликозидные антибиотики проникают в микробные клетки, где связываются с специфическими белками м-РНК-полисомного комплекса. Это, как считают, приводит к прекращению считывания или неправильному считыванию полинуклеотидного кода м-РНК, разрушению полисом и вызывает необратимое нарушение синтеза белков, необходимых для жизнедеятельности микробов, и развитие бактерицидного эффекта.

### Синтез белка бактериальной клеткой



### Синтез белка бактериальной клеткой после воздействия аминогликозида



### Спектр антимикробной активности

Для аминогликозидов II и III поколений характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении семейства грамотрицательных кишечных бактерий (эшерихий, протей, клебсиелл, сальмонелл, шигелл, энтеробактера, серраций), а также неферментирующих грамотрицательных бактерий (синегнойной палочки и ацинетобактера). Из кокковой микрофлоры к аминогликозидам чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), менее чувствительны энтерококки и не чувствительны пневмококки.

Стрептомицин и канамицин действуют на микобактерии туберкулеза. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды не действуют на анаэробы, спирохеты, патогенные грибы и вирусы.

В процессе длительного применения аминогликозидов многие микробы, ранее чувствительные, приобрели устойчивость к аминогликозидам. Появление устойчивости связывают прежде всего с индукцией синтеза микробными клетками ферментов, которые инактивируют аминогликозиды.

#### Фармакокинетика

Аминогликозиды являются полярными веществами и плохо всасываются при приеме внутрь. В связи с чем, в расчете на системное (резорбтивное) действие, должны назначаться парентерально (внутримышечно или внутривенно). Распределяются во внеклеточной жидкости, включая экссудаты. Через ГЭБ и внутрь клеток проходят плохо. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками в активном виде. При нарушении выделительной функции почек могут кумулировать, что может приводить к чрезмерному повышению их концентрации в организме и развитию токсических эффектов. Это требует снижения дозы или даже отмены аминогликозидов.

#### Нежелательные эффекты

- нефротоксичность
- ототоксичность
- вестибулотоксичность
- головная боль, сонливость, судороги, парестезии
- аллергические реакции
- нервно-мышечная блокада
- при внутривенном введении – флебиты

#### Показания к применению

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных (больничных, госпитальных) инфекций, вызванных аэробными грам-отрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин используется для лечения туберкулеза и некоторых зоонозных инфекций. Неомицин как наиболее токсичный применяется только местно.

#### ***Особенности фармакологических свойств отдельных представителей***

#### **Стрептомицин сульфат (Streptomycin sulfate, син. Streptomycin)**

Первый из аминогликозидных антибиотиков, внедренный в медицинскую практику. Выделен из культуры *Streptomyces griseus* в 1943 г.

Оказывает противомикробное действие сходное с таковым других аминогликозидных антибиотиков. По активности в отношении аэробных грамотрицательных палочек уступает остальным аминогликозидам. К стрептомицину чувствительны *Haemophilus ducreyi*, *Brucella*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Nocardia*, *Calymmatorbacterium granulomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*. Чувствительны, но требуются более высокие концентрации, *E. coli*, *H. influenza*, *V.cholera*, *Shigella*, *Klebsiella*, энтерококки, стафилококки, кроме MRSA. Все другие микроорганизмы резистентны.

Применение. Стрептомицин сохраняет свое значение как средство для лечения туберкулеза, а также бактериального эндокардита (обычно в сочетании с пенициллинами - в-лактамы антибиотики усиливают поступление аминогликозидов в микробные клетки), бруцеллеза, туляремии и чумы.

Назначается парентерально, обычно внутримышечно, при туберкулезе по 1,0 г 1 раз в день, чуме по 30 мг/кг в сутки, разделенные на 4 введения, туляремии, бруцеллезе по 10-15 мг/кг каждые 12 часов, бактериальном стрептококковом эндокардите по 7,5 мг/кг каждые 12 часов.

Обладает выраженной ото- и вестибулотоксичностью.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25; 0,5; 1,0 и 2,0

### **Неомицина сульфат (Neomycin sulfate)**

Самый токсичный из аминогликозидов. В связи с этим в расчете на системное действие не используется. Использовавшееся ранее применение неомицина внутрь для деконтаминации (стерилизации) кишечника перед операциями на толстой кишке, а также для адьюнкт-терапии при печеночной коме (в расчете на подавление колиформной флоры и понижения вследствие этого образования аммиака в кишечнике) в настоящее время не практикуют в связи с частым возникновением синдрома мальабсорбции.

Неомицин самостоятельно, а также в комбинации с полимиксином, бацитрацином, другими антибиотиками и глюкокортикостероидами в виде мазей, кремов используется для местного применения при инфекционных поражениях кожи и слизистых оболочек, вызванных чувствительной микрофлорой.

Ф.в.: табл. 0,1 и 0,25, 0,5% и 2% мазь в тубах по 15,0 и 30,0.

### **Канамицин (Kanamycin, син. Kantrex)**

Наименее токсичный из аминогликозидов I поколения. Уступает другим аминогликозидам по активности в отношении пневмококков, энтерококков и многих аэробных грамотрицательных бактерий, не действует на синегнойную палочку.

Канамицин сохраняет свое значение как противотуберкулезное средство. Однако ввиду высокой ототоксичности и нефротоксичности должен назначаться только пациентам инфицированным штаммами микобактерий, резистентных к менее токсичным противотуберкулезным средствам.

Канамицин может быть назначен для деконтаминации (стерилизации) кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (обычно в сочетании с эритромицином), а также для вспомогательного лечения (адьюнкт-терапии) при печеночной коме (в расчете на подавление кишечной микрофлоры и понижением вследствие этого образования аммиака в кишечнике).

Назначается внутрь (по 8,0-12,0 в сутки в 4 приема) и парентерально (в/мыш по 15 мг/кг в 1 или 2 введения).

Ф.в.: табл. 0,125 и 0,25 в виде моносульфата, порошок для инъекций во флак. по 0,5 и 1,0 и 5% раствор для инъекций в ампулах по 5 и 10 мл в виде сульфата.

### **Гентамицин сульфат (Gentamycin sulfate, син. Garamycin)**

Основной аминогликозид II поколения.

В отличие от упомянутых выше аминогликозидов I поколения, активен в отношении синегнойной палочки (правда, в настоящее время многие штаммы приобрели резистентность), не действует на микобактерии туберкулеза.

По сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен.

Является одним из наиболее часто используемых в клинической практике аминогликозидных антибиотиков.

#### **Применение**

Инфекции, вызванные чувствительными аэробными грамотрицательными бактериями, метициллиночувствительными стафилококками, энтерококками, различной локализации самостоятельно или в сочетании с в-лактамами антибиотиками и антианаэробными средствами

- нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого, особенно у пациентов с пониженным иммунитетом (получающих противоопухолевые средства, глюкокортикоидные средства, на фоне нейтропении). При внебольничной пневмонии применять не следует

из-за резистентности одного из основных возбудителей пневмококка к аминогликозидам

- осложненные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит). При этом мочу больных следует подщелачивать, так как в кислой моче затрудняется транспорт аминогликозидов в микробные клетки и их эффективность резко снижается.
- интраабдоминальные инфекции
- инфекции органов малого таза
- остеомиелит
- сепсис неясной этиологии особенно у больных с нейтропенией
- менингит, вызванный грамотрицательными бактериями. Гентамицин лучше других аминогликозидов проникает в спинномозговую жидкость. Однако, не смотря на это, дополнительно его рекомендуют вводить эндолумбально или непосредственно в желудочки мозга.
- Инфекции глаз (бактериальный конъюнктивит, кератит)

Назначают в/мыш и в/в по 1-1,5 мг/кг каждые 8 часов или по 3-5 мг/кг в 1 или 2 введения, в глазной практике - местно.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак по 0,08, 4% р-р для инъекций в амп. по 1 мл, 1%, 2%, 4%, 6% и 8% р-ры в амп. по 2 мл, 0,1% мазь в тубах по 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 0,3% р-р (глазные капли) в тубиках по 1,5 мл и флак. по 5 и 10 мл

#### **Тобрамицин (Tobramycin, син. Brulomycin)**

По антимикробной активности и фармакокинетическим свойствам очень близок к гентамицину, но, как считают, он несколько более активен в отношении синегнойной палочки и несколько менее токсичен по сравнению с ним. Это позволяет использовать его для лечения бактериемии, остеомиелита и пневмонии, вызванных чувствительными штаммами синегнойной палочки, обычно в сочетании с антипсевдомонадными пенициллинами, азтреонамом или цефтазидимом, а также местного лечения глазных инфекций.

Практически не действует на энтерококки.

Назначают в/в или в/мыш по 1 мг/кг каждые 8 часов, в глазной практике - 0,3% раствор по 1-2 капли каждые 4 часа.

Ф.в.: 1% р-р для инъекций в амп. по 2 мл, 4% р-р в амп. по 1 и 2 мл, порошок для инъекций во флак. по 0,04 и 0,08, 0,3% р-р во флак. по 5 мл (глазные капли), 0,3% глазная мазь в тубах по 3,5.

#### **Амикацин сульфат (Amicacin sulfate, син. Amicacin, Amikin)**

Полусинтетический аминогликозид, полученный ацилированием канамицина. Относится к аминогликозидным антибиотикам III поколения.

Является наиболее эффективным аминогликозидом, так как обладает уникальной устойчивостью к большинству ферментов, инактивирующих аминогликозидные антибиотики, с выработкой которых микроорганизмами, связывают появление резистентности к аминогликозидам. В связи с этим, амикацин эффективен в отношении многих госпитальных (нозокомиальных) штаммов грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, резистентных к аминогликозидам I и II поколения и наиболее предпочтителен для проведения эмпирической терапии тяжелых инфекций, вызванных такими микробами (их называют внутрибольничными, госпитальными).

Также как канамицин, амикацин активен в отношении *M. tuberculosis* и используется для лечения туберкулеза (относится к противотуберкулезным средствам II ряда)

На энтерококки амикацин не действует.

По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен.

Назначают в/в или в/мыш по 15 мг/кг однократно или в 2 приема каждые 12 часов.

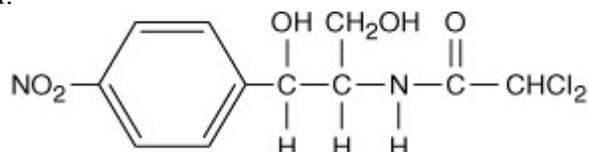
Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,1, 0,25 и 0,5, 1,0, 5%, 12,5% и 25% р-ры для инъекций в амп. по 2 мл

## АНТИБИОТИКИ, ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСИАМИНОФЕНИЛПРОПАНА /АМФЕНИКОЛЫ

### Хлорамфеникол (Chloramphenicol, син. Levomycetin)

Также как и аминогликозиды относится к антибиотикам, нарушающим синтез белка. Первоначально был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces venezuela*, а затем получен синтетическим путем и стал первым синтетическим антибиотиком доступным для медицинского применения.

Кристаллический хлорамфеникол является нейтральным, стабильным веществом со следующей структурой:

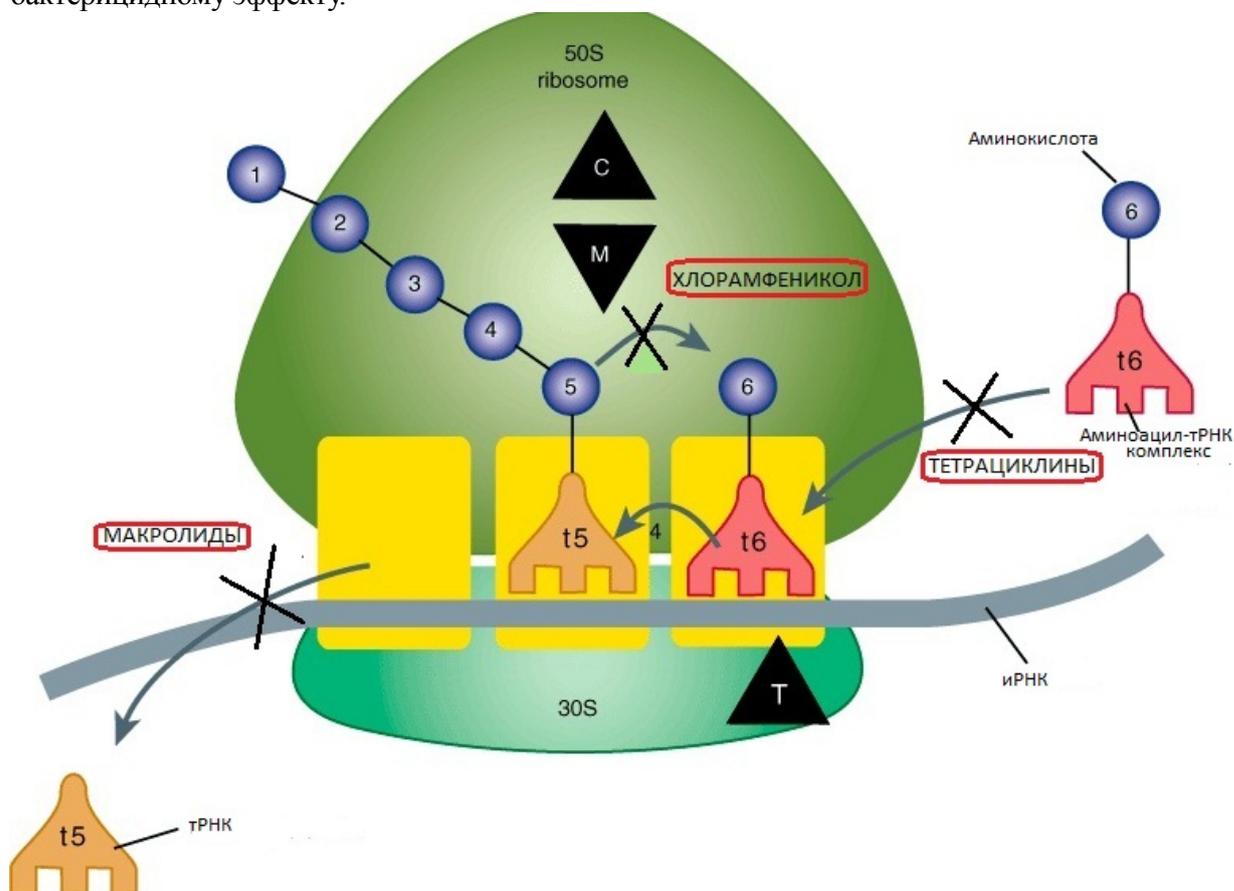


Он растворим в спирте, но плохо растворим в воде.

Антимикробной активностью обладает, как считают, левовращающий изомер хлорамфеникола (отсюда название левомецетин).

### Механизм действия

Хлорамфеникол проникает в бактериальные клетки и обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом и нарушает пептидилтрансферазную реакцию (перенос пептидной цепочки с донорского участка на акцепторный, препятствуя таким образом дальнейшему наращиванию полипептида (см.Рис.) Это приводит к нарушению синтеза белков, необходимых для обеспечения нормальной жизнедеятельности микробов и остановке их роста и бактериостатическому, а в некоторых случаях (*Haemophilus influenzae*), и бактерицидному эффекту.



Поскольку хлорамфеникол связывается с 50S субъединицей рибосом вблизи участков связывания макролидов и линкозамидов, их совместное назначение нежелательно из-за возникающей между ними конкуренции за места связывания.

Хлорамфеникол нарушает синтез белков в митохондриях эукариот. Дело в том, что рибосомы митохондрий эукариот, в том числе млекопитающих, близки к бактериальным. Особенно чувствительны к хлорамфениколу клетки, участвующие в эритропоэзе, что обуславливает возникновение побочных эффектов, характерных для этого антибиотика.

#### Спектр антимикробной активности

Хлорамфеникол является бактериостатическим антибиотиком широкого спектра действия. Он активен как против аэробных, так и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

К нему чувствительны пневмококки, менингококки, гонококки, стафилококки, гемофильная палочка, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, спирохеты (в том числе *T. pallidum*), риккетсии, актиномицеты, анаэробы.

Хлорамфеникол не действует на энтерококки, синегнойную палочку, протей, микобактерий, хламидий, простейших, грибы.

Многие микроорганизмы, ранее чувствительные (около 30% стафилококков, 50-90% шигелл, 10% сальмонелл), приобрели устойчивость к хлорамфениколу.

Приобретенная резистентность к хлорамфениколу связана с выработкой микробами специфических ацетилтрансфераз. Ацетилирование хлорамфеникола лишает его способности связываться с 50S субъединицей рибосом и он, при этом, утрачивает антимикробную активность.

#### Фармакокинетика

Хлорамфеникол не растворим в воде и поэтому вводится внутрь (для парентерального введения используется в виде растворимого в воде сукцината). Он хорошо всасывается из ЖКТ, проникает практически во все ткани и биологические жидкости, в том числе легко проходит через плацентарный барьер, а также попадает в молоко. Терапевтические концентрации хлорамфеникола в плазме крови сохраняются в течение 6-8 часов, поэтому кратность его назначения обычно 4 раза в сутки.

Большая часть хлорамфеникола (около 90% вводимой дозы) подвергается метаболизму, преимущественно в печени. Он связывается с глюкуроновой кислотой и при этом инактивируется. У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью биотрансформация хлорамфеникола происходит медленно и возможна его кумуляция. Для предотвращения развития токсических эффектов у таких лиц требуется соответствующая коррекция дозы. Неактивные метаболиты и оставшаяся часть активного вещества экскретируются в мочу, где также может создаваться противомикробная концентрация антибиотика.

#### Нежелательные эффекты

- Угнетение функций красного костного мозга. Возможно два типа воздействия хлорамфеникола на кроветворение:
  1. Обратимое дозозависимое угнетение продукции красных кровяных клеток, что имеет место при назначении в дозах превышающих 80 мг/кг в день в течение обычно более 1-2 недель. Связано как полагают, с угнетением ферментов рибосом гемопоэтических клеток, ответственных за включение железа в состав гема.
  2. Необратимое (не зависит от дозы, отмечают у людей с генетической предрасположенностью) угнетение кроветворения с развитием апластической анемии и панцитопении. Встречается редко - 1 случай на 25-40 тыс. пациентов, может развиться даже после отмены антибиотика, однократного и местного применения.
- «Серый синдром» новорожденных. Возникает чаще у недоношенных новорожденных и детей первых 2-3 месяцев жизни. Проявляется падением температуры, вздутием живота, рвотой, нарушением дыхания, коллапсом (что и обуславливает появление серого оттенка кожных покровов) ацидозом. Летальный исход в течение 2-3 суток у 40-60% детей.

Причина – накопление хлорамфеникола и вызванное этим чрезмерное нарушение синтеза и функционирования дыхательных ферментов в митохондриях, что приводит к тканевой гипоксии.

- нарушение функции ЖКТ. У взрослых иногда возникает тошнота, рвота, диарея.
- нейротоксическое действие: сонливость, головная боль, периферический полиневриты, при длительном применении – неврит зрительного нерва.
- кожно-аллергические реакции
- синдром Яриша-Герксгейнера (эндотоксический шок, связанный с одновременной гибелью большого количества грамотрицательных бактерий) описанный при использовании хлорамфеникола у больных сифилисом, бруцеллезом и брюшным тифом.
- реакции обусловленные подавлением чувствительной микрофлоры и вызванные этим нарушения существующего равновесия между популяциями различных микроорганизмов в организме – дисбактериоз, суперинфекция
- нарушение метаболизма лекарств. Хлорамфеникол необратимо угнетает функции микросомальных ферментов печени и таким образом вызывает замедление метаболизма веществ, в том числе лекарств.

#### Показания к применению

Левомецетин токсичное лекарственное средство, с малой широтой терапевтического действия. В связи с чем, его следует назначать только при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к нему возбудителями, при отсутствии или непереносимости других эффективных антибиотиков.

Показаниями к его назначению могут быть:

- бактериальный менингит
- абсцесс мозга
- генерализованные формы сальмонеллез
- брюшной тиф
- риккетсиозы: ку-лихорадка, пятнистая лихорадка скалистых гор, сыпной тиф
- интраабдоминальные инфекции
- инфекции органов малого таза
- газовая гангрена
- бруцеллез, холера, чума (вместо тетрациклинов)
- так как хлорамфеникол имеет широкий спектр антимикробного действия и хорошо проникает во внутренние камеры глаза, он иногда используется местно при лечении глазных инфекций. При инфекциях, вызванных хламидиями, он мало эффективен.

Назначают внутрь по 0,5 каждые 6-8 часов и при необходимости в/в в виде сукцината натрия по 50 мг/кг в сутки в 4 введения с интервалами 6 часов, при жизнеугрожающих инфекциях доза может быть повышена до 100 мг/кг. (Следует иметь ввиду, однако, что хлорамфеникола сукцинат является микробиологически неактивным веществом и до того как произойдет отщепление янтарной кислоты часть его может быть экскретирована почками, в связи с чем концентрация в крови хлорамфеникола при парентеральном введении может быть даже ниже, чем при приеме внутрь). В глазной практике применяется в виде 0,25% глазных капель по 2 капли каждые 3 часа.

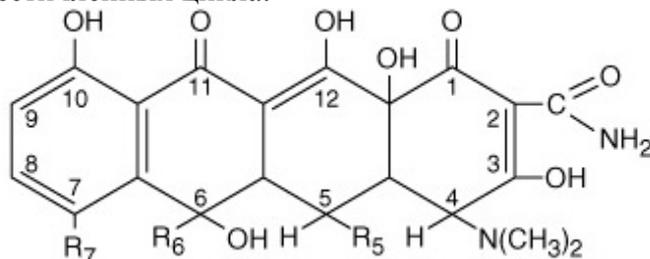
#### Противопоказания

- аллергические реакции
- беременность
- грудное вскармливание

Ф.в.: капсулы 0,1; 0,25; и 0,5, табл. 0,25; 0,5 и 0,65, глазные капли 0,25% р-р во флак. по 5 и 10 мл, порошок для инъекций во флак. по 0,5 и 1,0 в виде сукцината натрия.

## ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Это группа антибиотиков, структурную основу которых, составляет четыре конденсированных шестичленных цикла:



Первый из тетрациклинов хлортетрациклин (ауреомицин) был выделен из культуры почвенных актиномицетов *S. aureofaciens* в 1948 году. В настоящее время их получают также полусинтетическим путем.

Тетрациклины – это кристаллические амфотерные соединения с низкой растворимостью в воде. Однако растворимость их солянокислых солей выше. Тетрациклины хелатируют двухвалентные ионы металлов, что может влиять на их абсорбцию и активность.

Различают

- биосинтетические тетрациклины
  - окситетрациклин
  - тетрациклин
- полусинтетические тетрациклины
  - метациклин
  - доксициклин
  - миноциклин

### Механизм действия

Тетрациклины проникают в микробные клетки частично пассивной диффузией и частично энергозависимым активным транспортом. Чувствительные микроорганизмы накапливают антибиотик внутри клеток. Оказавшись внутри клетки, тетрациклины обратимо связываются с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя связывание аминоцил т-РНК с акцепторным участком на м-РНК-рибосомном комплексе. Это предупреждает (затрудняет) присоединение аминокислот к образуемому пептиду. В итоге нарушается синтез белков микробной клетки и развивается бактериостатический эффект.

### Спектр антимикробной активности

Тетрациклины считаются антибиотиками с широким спектром антимикробной активности. Они являются бактериостатическими для многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая пневмококки, менингококки, листерии, гемофильные палочки, иерсинии, кампилобактеры (в том числе *H. pylori*), бруцеллы, бартоanelлы, вибрионы (в том числе холерный), возбудители паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии, спирохеты, лептоспиры, боррелии, риккетсии, хламидии, микоплазмы, актиномицеты. Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии, фузобактерии, *Propionibacterium acnes*. Тетрациклины действуют на некоторых простейших (малярийный плазмодий).

Природной устойчивостью к тетрациклинам обладают микобактерии, протей, синегнойная палочка, вирусы и патогенные грибы.

В процессе многолетнего использования тетрациклинов многие из ранее чувствительных микроорганизмов приобрели к ним резистентность. В частности устойчивыми стали 50% штаммов стрептококков, 70% нозокомиальных штаммов стафилококков, подавляющее большинство энтерококков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера.

Приобретенная резистентность может быть обусловлена одним или несколькими из следующих механизмов:

- уменьшением внутриклеточной аккумуляции антибиотика из-за нарушения транспорта тетрациклинов в клетку или усиления их выведения из клетки
- продукцией белков, экранирующих участки связывания тетрациклинов с 30S субъединицей рибосом
- ферментативной инактивации тетрациклинов.

Наиболее важным из них является уменьшение внутриклеточной аккумуляции тетрациклинов, связанное с усилением их активного выведения из клеток. Детерминанты резистентности этого типа локализованы на плаزمиде, что обеспечивает их быстрое внутривидовое и межвидовое распространение.

#### Фармакокинетика

Тетрациклины хорошо абсорбируются из ЖКТ. Правда абсорбция снижается при совместном приеме с богатой кальцием пищей (молоко) и в присутствии других двухвалентных ионов металлов. Распределяются во многих тканях и средах организма и накапливаются в них. Плохо проходят через ГЭБ, но в значительных количествах проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Элиминация тетрациклинов осуществляется с участием почек и печени, причем гидрофильные (окситетрациклин, тетрациклин и метациклин) экскретируются преимущественно с мочой, а более липофильные (доксциклин и миноциклин) метаболизируются в печени и выводятся с желчью.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови, а, следовательно, и кратность их назначения неодинакова: для окситетрациклина и тетрациклина 4-6 часов (назначают 4 раза в день), для метациклина - 12 часов (частота приема 2(3) раза в день), для доксициклина и миноциклина - около 24 часов (кратность введения 1(2) раза в день).

#### Нежелательные реакции

Тетрациклины токсичные вещества. У них нет той избирательности действия, которая характерна для β-лактамов антибиотиков.

- Образование нерастворимых тетрациклин- кальциевых комплексов в костях, дентине с подавлением роста костей, появлением коричневых пятен на зубах, и т.п. Эти эффекты наблюдаются у детей, которые лечились тетрациклином и в случаях, когда беременная мать получала такое лечение.
- Поражение ЖКТ (стоматит, глоссит, изъязвление пищевода, диспепсические расстройства), связанные с прямым раздражающим действием тетрациклинов.

С другой стороны, тетрациклины подавляют чувствительные колиформы микробов и могут вызвать усиление роста и повышение численности синегнойной палочки, протей, стафилококков, клостридий, кандид. Это может привести к функциональным кишечным расстройствам, анальному зуду, кандидомикозу полости рта, энтероколиту с шоком и смертью.

- Гепатотоксичность. Тетрациклины могут ухудшать функцию печени, особенно у пациентов с исходно нарушенной ее функцией, во время беременности, почечной недостаточности и при применении в больших дозах (более 2,0 в день)
- Поражение почек. Это особенно характерно при применении длительно хранившихся тетрациклинов и связано, как полагают, с образованием токсичных эпиангидросоединений этих антибиотиков. Проявляется полиурией, жаждой, глюкозурией и другими симптомами, напоминающими диабет (синдром Фанкони)
- Фотосенсибилизация. Систематическое введение тетрациклинов может индуцировать повышенную чувствительность к солнечному свету.
- При внутривенном введении возможно развитие флебитов, тромбозов вен. Быстрое внутривенное введение может вызвать сердечную недостаточность, коллапс (из-за связывания ионов кальция в крови), особенно у детей и пожилых.
- Вестибулярные расстройства: головокружение, тошнота, рвота.

- У детей раннего возраста может повышаться внутричерепное давление и возникать симптомы раздражения мозговых оболочек: тяжелые головные боли, рвота, иногда - летальный исход.

#### Применение

В настоящее время, в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями, их применение ограничено. Наибольшее клиническое значение тетрациклины сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах, некоторых особо опасных инфекциях и тяжелой угревой сыпи.

Показаниями к их назначению являются:

- хламидийные инфекции (пситтакоз, трахома, неспецифический уретрит, простатит, венерическая лимфогранулема, а также воспалительные гинекологические заболевания, где подозревается роль *Chlamidii trachomatis*)
- микоплазменные инфекции (пневмония, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)
- угревая сыпь (*Propionibacterium acnes*)
- боррелиозы (болезнь Лайма, возвратный тиф)
- риккетсиозы (Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка скалистых гор, сыпной тиф)
- особо опасные инфекции (чума в сочетании со стрептомицином, холера, сибирская язва)
- зоонозные инфекции: бруцеллез, сап, туляремия (в сочетании со стрептомицином)
- раневая инфекция после укуса животных
- иерсиниоз
- сифилис (при аллергии к пенициллину)
- лептоспироз
- актиномикоз
- профилактика тропической малярии
- эрадикация *H.pylori* (в сочетании с антисекреторными лекарственными средствами, висмута субцитратом, амоксициклином, метронидазолом)

#### Противопоказания

Тетрациклины не следует назначать детям до 8 лет, беременным, кормящим грудью, пациентам с тяжелой патологией печени, почечной недостаточностью, при аллергии.

#### Лекарственные взаимодействия

1. При приеме тетрациклинов внутрь одновременно с антацидами, содержащими кальций, алюминий, магний, натрия гидрокарбонат, с холестирамином может снижаться биодоступность антибиотика. Поэтому между приемами перечисленных лекарственных средств и тетрациклинов необходимо соблюдать интервал в 1-3 часа.
2. Не рекомендуется сочетать тетрациклины с лекарственными средствами железа
3. При сочетании с тетрациклинами возможно снижение надежности эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и, наоборот, усиление действия непрямых антикоагулянтов.

#### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

##### **Тетрациклин (Tetracycline, син. Tetracycline hydrochloride)**

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces aureofaciens* или близко родственными мутантными штаммами.

Механизм действия, антимикробный спектр, показания к применению, нежелательные эффекты и противопоказания см. выше в общей части.

Назначается внутрь. Абсорбция неполная (60-70%) и существенно ухудшается при одновременном приеме пищи. Не всосавшаяся часть перорально введенной дозы тетрациклина остается в просвете кишечника и изменяет кишечную микрофлору, что

может привести к дисбактериозу. Элиминируется преимущественно почками в неизменном состоянии, в связи с чем, может кумулировать при почечной недостаточности.

Относится к короткодействующим тетрациклинам. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4-6 часов, что требует его назначения не реже 4 раз в сутки. Средние дозы, рекомендуемые при лечении большинства инфекций, составляют 0,25-0,5 каждые 6 часов

Используется также местно при поверхностных кожных (3% мазь) и глазных инфекциях (1% глазная мазь), вызванных чувствительными микроорганизмами.

Ф.в.: табл. 0,05; 0,1; 0,25, капс. по 0,1, 0,2 и 0,25, 3% мазь в тубах по 5,0, 10,0, 15,0 30,0 и 50,0.

#### **Окситетрациклин гидрохлорид (Oxytetracycline hydrochloride)**

В отличие от тетрациклина еще хуже всасывается из ЖКТ. В настоящее время утратил свое значение как самостоятельное средство и используется в составе комбинированных лекарственных средств для местного применения в дерматологии, гинекологии и офтальмологии, таких, например, как мази Гиоксизон, Геокортон, Оксикорт, аэрозоли Оксициклозоль, Оксикорт, Геокортон-спрей.

#### **Метациклин гидрохлорид (Metacycline hydrochloride, син. Rdomycin)**

Полусинтетическое производное тетрациклина.

Отличается от предыдущих большей липофильностью. В связи с чем, лучше всасывается при приеме внутрь и действует дольше. Полагают также, что метациклин не вызывает выраженной фотосенсибилизации.

Назначают внутрь по 0,3 2-3 раза в сутки в зависимости от тяжести инфекции.

Ф.в.: капс. 0,15 и 0,3

#### **Доксициклин гидрохлорид (Doxycycline hydrochloride, син. Vibramycin)**

Полусинтетическое производное окситетрациклина.

Является тетрациклином выбора, так как может назначаться в однократной суточной дозе и его абсорбция из ЖКТ практически полная и существенно не меняется под влиянием пищи. Средние терапевтические дозы составляют 0,1-0,2, в зависимости от тяжести инфекции.

В отличие от тетрациклина элиминируется преимущественно путем метаболизма в печени и выделяется из организма с калом в связи с чем при нарушении выделительной функции почек коррекции дозы обычно не требуется.

Ф.в.: капс. по 0,05, 0,1 и 0,2.

#### **Миноциклин гидрохлорид (Minocycline hydrochloride)**

Отличается от остальных тетрациклинов тем, что накапливается в значительных количествах в слюне и слезной жидкости в связи с чем используется для прекращения состояния менингококконосительства (при непереносимости рифампицина).

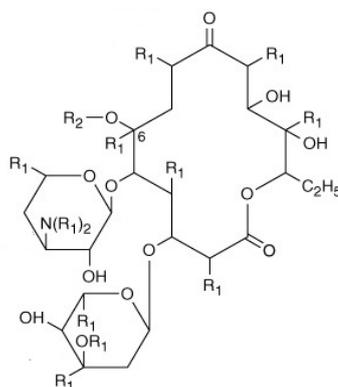
В остальном сходен с доксициклином: быстро всасывается при приеме внутрь, выделяется в основном с калом и в небольшом количестве с мочой, период полувыведения 16 часов.

Назначают для профилактики менингококкового менингита внутрь по 0,2 на первый прием, в последующем по 0,1 каждые 12 часов.

Ф.в.: капс. 0,1, табл. 0,05 и 0,1.

### **МАКРОЛИДЫ**

Это группа антибиотиков, основу химической структуры которых, составляет макроциклическое лактонное кольцо к которому присоединен один или более дезоксисахаров:



### Классификация

В основу существующей классификации макролидов положено содержание атомов в макролактонном кольце. В настоящее время их принято разделять следующим образом:

- 14-членные
  - природные – эритромицин
  - полусинтетические – кларитромицин, рокситромицин
- 15-членные
  - природные – нет
  - полусинтетические – азитромицин
- 16-членные
  - природные – спирамицин, джозамицин, мидекамицин
  - полусинтетические – мидекамицина ацетат

### Механизм действия

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Они проникают через клеточную мембрану бактерий и обратимо связываются с 50S субъединицей бактериальных рибосом и подавляют транслокацию (перемещение) синтезированной молекулы пептидил-т-РНК из акцепторного участка рибосомы к донорскому участку. Это приводит к нарушению синтеза белков микробной клетки, остановке роста и размножения и развитию бактериостатического эффекта. В высоких концентрациях, в отношении высокочувствительных микроорганизмов, могут действовать бактерицидно.

Участки связывания макролидов и хлорамфеникола на 50S субъединице рибосомы расположены рядом, в связи с чем, при их одновременном применении, они могут мешать друг другу взаимодействовать с компонентами 50S субъединиц и их антибактериальное действие ослабляется, поэтому эти антибиотики не рекомендуют назначать вместе.

Спектр антимикробной активности узкий, включает в основном грамположительные и некоторые из грамотрицательных микроорганизмы и напоминает таковой природных пенициллинов.

Макролиды активны в отношении:

- грамположительных кокков (стафилококков, кроме метициллинорезистентных штаммов, пневмококков, стрептококков)
- некоторых грамотрицательных кокков (гонококков)
- возбудителей коклюша, дифтерии, моракселл, листерий, спирохет, гемофильной палочки
- внутриклеточно паразитирующих бактерий (легионелл, кампилобактерий, хламидий, микоплазм, уреаплазм)
- атипичных микобактерий
- анаэробов.

Микроорганизмы семейства кишечных бактерий, псевдомонады и ацинетобактеры, а также энтерококки устойчивы к макролидам.

Устойчивость большинства бактерий обусловлена прежде всего выработкой ими специфических метилаз, катализирующих метилирование компонентов 50S рибосом, ответственных за связывание с макролидами, что приводит к модификации участков связывания, затрудняющее взаимодействие с ними антибиотиков.

Существует 2 варианта синтеза метилаз: конститутивный и индуцибельный. Конститутивный – обеспечивает природную устойчивость микробов к макролидам, а индуцибельный – приобретенную.

У ряда микроорганизмов резистентность связана с уменьшением внутриклеточной аккумуляции макролидов, как результат индукции синтеза специальных транспортных белков, обеспечивающих активное выведение антибиотиков и, наконец, третий механизм резистентности – выработка эстераз, вызывающих гидролиз макролидов.

#### Фармакокинетика

Макролиды обычно назначают внутрь. Хотя некоторые из них (эритромицин фосфат, кларитромицин, спирамицин) можно вводить внутривенно. Другие пути парентерального ведения (подкожный, внутримышечный) не используются, так как инъекции болезненны и отмечается местное повреждение тканей

Биодоступность макролидов при приеме внутрь варьирует от 30 до 70% и зависит от лекарственного средства, лекарственной формы и кислотности желудочного содержимого. Макролиды кислотонестойчивы и поскольку прием пищи сопровождается повышением кислотности желудочного сока большинство макролидов следует принимать внутрь за 1 час до или через 2 часа после еды, а также запивать их щелочными минеральными водами.

Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации антибиотика в тканях и органах, особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, что отчасти объясняет их высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей (микоплазм, хламидий, кампилобактерий, легионелл).

Все макролиды плохо диффундируют через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, но проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомальных ферментов, связанных с цитохромом Р-450. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5-10%. Период полувыведения колеблется от 1 часа (мидекамицин) до 55 часов (азитромицин).

При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) период полувыведения не изменяется. При патологии печени возможна кумуляция антибиотиков (особенно эритромицина и джозамицина).

#### Нежелательные эффекты

Макролиды относительно малотоксичные антибиотики, тем не менее при их применении возможно развитие побочных нежелательных эффектов.

- Нарушение функций ЖКТ (боли или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, панкреатит)
- Гепатотоксическое действие (транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит с желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, болью в животе, тошнотой, рвотой)
- Обратимая потеря слуха, головная боль, головокружение, парестезии как проявление нейротоксичности
- Токсическое действие на сердце (неритмичное или замедленное сердцебиение, повторные обмороки, внезапная смерть)
- Кандидоз полости рта, влагиалища
- Местные реакции (стоматит, гингивит, при внутривенном введении – флебиты, тромбозы)
- Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др).

- Обусловленные нежелательным лекарственным взаимодействием. Макролиды ингибируют микросомальные ферменты печени и могут подавлять метаболизм и повышать концентрацию в крови лекарств, являющихся субстратами этих ферментов, как, например, непрямых антикоагулянтов, что повышает риск развития кровотечений. Не рекомендуется назначать макролиды с антигистаминными средствами терфенадином и астемизолом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма.

#### Показания к применению

Основное клиническое значение имеет активность макролидных антибиотиков в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы), хотя их можно применять и при других инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами

- нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов, а также стрептодермия, рожа, лимфангит, мастит, целлюлит, особенно при непереносимости пенициллинов или цефалоспоринов
- коклюш
- дифтерия (в сочетании с антидифтерийной сывороткой)
- инфекции, передающиеся половым путем – хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), гонорея, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема
- хламидийный конъюнктивит, пневмония, а также пневмонии, вызванные микоплазмами, легионеллами и моракселлами
- тяжелая угревая сыпь
- кампилобактерный гастроэнтерит
- эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (кларитромицин)
- токсоплазмоз
- профилактика эндокардита у больных с высоким риском при стоматологических и хирургических процедурах, а также круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин
- деконтаминация кишечника перед операциями на толстой кишке (в сочетании с аминогликозидами)

#### Противопоказания

- аллергические реакции
- беременность (кроме эритромицина и спирамицина)
- грудное вскармливание (кроме эритромицина)

#### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

##### Эритромицин (Erythromycin)

Природный 14-членный макролидный антибиотик, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces erythreus* в 1952 г. Является первым из макролидов внедренных в медицинскую практику.

Антимикробной активностью обладает только основание. Назначается внутрь, а также местно. Перорально введенный эритромицин под действием соляной кислоты желудочного сока инактивируется. Для предупреждения воздействия соляной кислоты эритромицин выпускают в таблетках покрытых оболочкой или в капсулах. Ни таблетки, ни капсулы эритромицина нельзя разламывать перед приемом или жевать.

Элиминируется частично подвергаясь метаболизму в печени, а также экскретируется с желчью в неизменном состоянии, период полувыведения 1,6 часа.

Эритромицин применяют при инфекциях верхних дыхательных путей, коклюше, дифтерии, инфекциях кожи и мягких тканей, урогенитальных инфекциях, кампилобактерном гастроэнтерите, вызванных чувствительными микроорганизмами, а также для профилактики коклюша и дифтерии у лиц, находившимся в тесном контакте

с больными, и круглогодичной профилактики ревматической лихорадки при аллергии на пенициллин.

Назначают внутрь по 0,25-0,5 каждые 6 часов, с профилактическими целями - по 0,25 2 раза в день. В виде растворимого в воде фосфата можно вводить внутривенно по 0,5-1,0 каждые 6 часов.

Эритромицин обычно хорошо переносится и серьезные побочные реакции встречаются редко. Однако он чаще, по сравнению с другими макролидами, вызывает диарею. Это связано с наличием у эритромицина прямого стимулирующего действия на перистальтику кишечника, что, как полагают, обусловлено взаимодействием эритромицина с так называемыми мотилиновыми рецепторами (motility – подвижность). Он является их стимулятором.

Эритромицин один из немногих антибиотиков, которые можно использовать при беременности и кормлении грудью.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,1, 0,25, 0,5, 2,5% и 5% суспензия для приема внутрь, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 2% мазь в тубах по 3,0-50,0, порошок для инъекций во флак. по 0,05, 0,1 и 0,2 в виде фосфата

#### **Рокситромицин (Roxitromycin, син. Rulid)**

Является производным эритромицина и сходен с ним по структуре и антибактериальной активности. Отличается более высокой биодоступностью и лучше переносится, а также имеет более длительный период полувыведения (около 12 часов). Влияние на мотилиновые рецепторы не оказывает. Экскретируется в основном в неизменном состоянии с желчью, а также с мочой так, что требуется коррекция дозы не только при заболеваниях печени, но и при снижении выделительной функции почек. Риск нежелательных лекарственных взаимодействий незначителен.

Противопоказан при беременности и грудном вскармливании.

Назначают внутрь по 0,15 каждые 12 часов

Ф.в.: табл. 0,05; 0,1; 0,15 и 0,3

#### **Кларитромицин (Clarithromycin, син. Clacid, Fromilid)**

Производное эритромицина. По спектру антибактериального действия и применению сходен с ним, за исключением того, что кларитромицин более активен в отношении *H. pylori* и атипичных микобактерий, что позволяет использовать его для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также для профилактики и лечения микобактериоза у больных СПИДом.

Кларитромицин более кислотоустойчив и имеет лучшую биодоступность по сравнению с эритромицином. Элиминируется медленнее по сравнению с эритромицином ( $T^{1/2}$  около 7 часов), что определяет его более редкое дозирование.

Назначают внутрь по 0,25-0,5 каждые 12 часов, при необходимости может вводиться внутривенно в тех же дозах. При почечной недостаточности дозы уменьшают на половину обычных доз.

Противопоказан при беременности и грудном вскармливании.

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5, порошок для приготовления 2,5% суспензии, порошок для инъекций во флак. по 0,5.

#### **Азитромицин (Azitromycin, син. Sumamed)**

Полусинтетический 15-членный макролид, полученный из эритромицина внедрением метилированного азота в макролактонный цикл. Азитромицин иногда рассматривается как представитель нового класса макролактонных антибиотиков – азалидов.

Проявляет антимикробную активность, сходную с таковой эритромицина. В отличие от него более активен в отношении гемофильной палочки, моракселл. Действует на атипичные микобактерии, а также токсоплазм (простейших – возбудителей токсоплазмоза).

Более стабилен, по сравнению с эритромицином, в присутствии кислоты. Лучше и быстрее проникает в ткани, где создает самые высокие среди макролидов концентрации (но самые низкие в плазме крови).

Очень медленно выводится из организма и имеет самый большой период полувыведения среди макролидов (55 часов), что позволяет назначать его один раз в сутки. Применяют короткими курсами 3-5 дней: по 0,5 внутрь за 1 час до еды в течение 3 дней или в первый день 0,5, а в последующие 2-5 дни - по 0,25. При остром хламидийном уретрите и цервиците может применяться однократно.

Также как и кларитромицин, он противопоказан при беременности и у грудных детей.

При применении азитромицина возможно развитие интерстициального нефрита.

Ф.в.: капс. 0,25 (N.6), табл. 0,125 (N.6) и 0,5(N.3), порошок для приготовления 2,5% суспензий во флак. по 1,5 и 2,5.

### **Спирамицин (Spiramycin, син. Rovamycin)**

16 членный природный макролид.

Обладает антимикробными свойствами, сходными с таковыми упомянутых выше макролидов. Также как азитромицин активен против простейших, в частности токсоплазм и используется при токсоплазмозе у беременных, как альтернатива комбинации пириметамин (хлоридин) и сульфадиазин. Хотя последняя более эффективна, она является более опасной, так как вызывает тератогенное действие. Спирамицин, в этом смысле, признан безопасным для беременных, плода и новорожденных.

Спирамицин активен в отношении некоторых стрептококков устойчивых к 14 и 15 членным макролидам. Однако в целом, по-крайней мере *in vitro* он уступает им по активности в отношении большинства бактерий, в связи с чем при бактериальных инфекциях его рассматривают в качестве макролидного антибиотика второго выбора.

Назначают спирамицин внутрь по 1,5-3 млн. МЕ каждые 8-12 часов независимо от приема пищи.

Переносится лучше по сравнению с эритромицином. Риск нежелательных лекарственных взаимодействий ниже.

Ф.в.: табл. 1,5 млн. ЕД и 3 млн. МЕ, гранулы для приготовления суспензий, порошок для инъекций во флак. по 1,5 млн. МЕ.

### **Джозамицин (Josamycin, син. Wilprafen)**

16 членный природный макролид.

Спектр антимикробной активности сходен с таковыми других макролидов, но он более активен в отношении хламидий, анаэробов и *H.pylori*.

Джозамицин подавляет размножение значительного числа устойчивых к эритромицину стафилококков и не вызывает у этих микробов развития устойчивости к макролидам (не индуцирует синтез метилаз).

В сравнении с эритромицином, после приема внутрь терапевтические концентрации джозамицина в тканях и биологических жидкостях создаются быстрее. Экскретируется в основном с желчью.

Применяется при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами а таже при токсоплазмозе.

Назначают внутрь по 0,5 каждые 8 часов или по 1,0 каждые 12 часов.

Ф.в.: в табл. 0,5

### **Мидекамицин (Midecamycin, син. Macropen)**

Ф.в.: табл. 0,4

### **Мидекамицин ацетат (Midecamycin acetat)**

Ф.в.: порошок для приготовления 3,5% суспензии для приема внутрь во флак. по 115 мл  
Близки по своим антимикробным свойствам. Но мидекамицина ацетат более активен *in vitro*, лучше всасывается в ЖКТ и создает более высокие концентрации в крови и тканях. Не применяется при беременности и кормлении грудью.

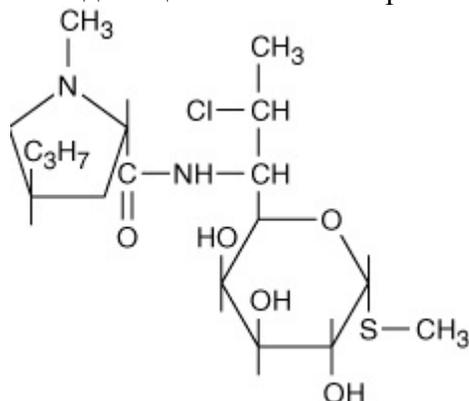
Назначают внутрь: мидекамицин по 0,4 каждые 8 часов, мидекамицина ацетат - по 30-50 мг/кг в сутки разделенные на 2-3 приема.

## ЛИНКОЗАМИДЫ

К линкозамидам относится природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин.

Структурная формула линкомицина представлена ниже.

Клиндамицин является хлорзамещенным производным линкомицина.



### Механизм действия

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка на рибосомах микробных клеток. Они проникают в микробные клетки и связываются с 50S субъединицей рибосом и подавляют транслокацию синтезированной молекулы пептидил-т-РНК из акцепторного участка рибосомы к донорскому участку. Это приводит к нарушению синтеза белков и остановке роста и размножения чувствительных микроорганизмов.

Не смотря на различия в структуре, линкозамиды, макролиды и хлорамфеникол действуют в одних и тех же местах и связывание с рибосомой одного из них может препятствовать связыванию других, поэтому одновременно их назначать не следует.

### Спектр антимикробной активности

К линкозамидам наиболее чувствительные стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы: пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактериоиды.

Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших: токсоплазм, пневмоцист, плазмодиев.

Природную устойчивость к линкозамидам проявляют грамотрицательные бактерии, что, как считают, связано с низкой проницаемостью их наружной мембраны для этих антибиотиков. Не чувствительны также энтерококки.

### Фармакокинетика

Линкозамиды вводят внутримышечно, внутривенно и внутрь.

Они устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока. После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, причем клиндамицин всасывается значительно лучше, чем линкомицин и его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.

Распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением спинномозговой жидкости (плохо проходят через ГЭБ). Высокие концентрации создаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, абсцессах. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно с желчью. Почками экскретируется 10-30% принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет 4-6 часов, клиндамицина - несколько меньше. Время сохранения терапевтической концентрации в крови - 5-6 часов, поэтому их назначают 4 (3) раза в сутки. При

почечной недостаточности элиминация линкозамидов существенно не изменяется, а при тяжелой патологии печени может значительно замедляться.

#### Нежелательные реакции

Основными побочными эффектами являются диарея, тошнота и кожная сыпь.

Иногда возникает нарушение функции печени (с желтухой или без) и нейтропения, аллергические реакции.

При назначении клиндамицина внутрь возможно развитие псевдомембранозного колита, что связано с дисбактериозом, в результате которого происходит усиленное размножение *Clostridium difficile*. Это анаэробный микроорганизм, который нередко является частью нормальной фекальной микрофлоры. Отличается устойчивостью к большинству антибиотиков, вследствие чего при их назначении происходит его селекция. Он размножается до огромного количества в сигмовидной кишке и секретирует некротизирующий токсин. Это потенциально фатальное осложнение встречается не только при назначении линкозамидов и должно лечиться с помощью метронидозола (предпочтительная терапия) или ванкомицина.

#### Применение

Линкозамиды – это альтернативные, а чаще резервные антибиотики.

Их назначают при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве антибиотиков второго ряда) и неспорообразующей анаэробной микрофлорой.

У микроорганизмов, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкозамидам, перекрестная к обоим антибиотикам.

Показаниями к назначению линкомицина и клиндамицина являются:

- инфекции нижних дыхательных путей; аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.
- инфекции костей и суставов
- интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы
- инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.
- хлорохинустойчивая тропическая малярия (только клиндамицин)
- токсоплазмоз (только клиндамицин)

Учитывая узкий спектр активности линкозамидов, при тяжелых инфекциях их следует сочетать с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды)

#### Противопоказания

- заболевания ЖКТ в анамнезе – неспецифический язвенный колит, антибиотикоассоциированные энтерит или колит,
- аллергические реакции
- беременность
- грудное вскармливание
- у новорожденных (клиндамицина фосфат для инъекций содержит бензиловый спирт, с которым связывают развитие синдрома фатальной асфиксии у новорожденных)

С осторожностью линкозамиды следует назначать совместно с наркотическими средствами или миорелаксантами – возможно усиление нервно-мышечной блокады.

#### Клиндамицин (Clindamycin, син. Dalacin)

Ф.в.: капс.0,075; 0,15 и 0,3, гранулы для приготовления 1,5% сиропа, 15% р-р для инъекций в амп. по 2, 4 и 6 мл, 2% вагинальный крем в тубах по 20,0, 1% гель в тубах по 30,0.

Назначают при инфекциях вызванных анаэробными бактериями, метициллиночувствительными стафилококками, стрептококками внутрь по 0,15-0,03, при необходимости по 0,06, каждые 6 часов, при протозойных инфекциях - по 0,06 3 раза в день. Вагинальный крем вводят во влагалище 1 раз в день на ночь, 1% гель используют для аппликаций на пораженную кожу при акне.

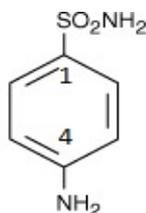
### **Линкомицин (Lincomycin, син. Lincocin)**

Ф в: капс. 0,25 и 0,5, порошок для инъекций во флак. по 0,5, 30% р-р для инъекций в амп. по 1 мл.

Назначают при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, органов малого таза, брюшной полости, кожи и мягких тканей, отитах и других инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, особенно при аллергии на пенициллины, внутрь, за 1 час до еды по 0,5 каждые 6 - 8 часов, при необходимости парентерально (в/в или в/мыш) по 0,6-1,2 каждые 12 часов.

## **СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ СРЕДСТВА**

Это группа химиотерапевтических антимикробных средств, полученных синтетическим путем и являющихся производными сульфаниламида (пара-аминобензенсульфаниламида):



Большинство из них получены присоединением заместителей к амидной группе (положение 1). Аминогруппа (позиция 4), как правило, свободна. Наличие незамещенной аминогруппы в пара-положении является обязательным условием для проявления антимикробного действия. Присоединение радикалов к аминогруппе возможно, но только таких, которые *in vivo* будут легко отщепляться.

Сульфаниламиды плохо растворяются в воде. При щелочных pH их растворимость несколько выше, чем в кислой среде. Натриевые соли являются водорастворимыми.

**Классификация.** Сульфаниламиды могут быть разделены на следующие группы:

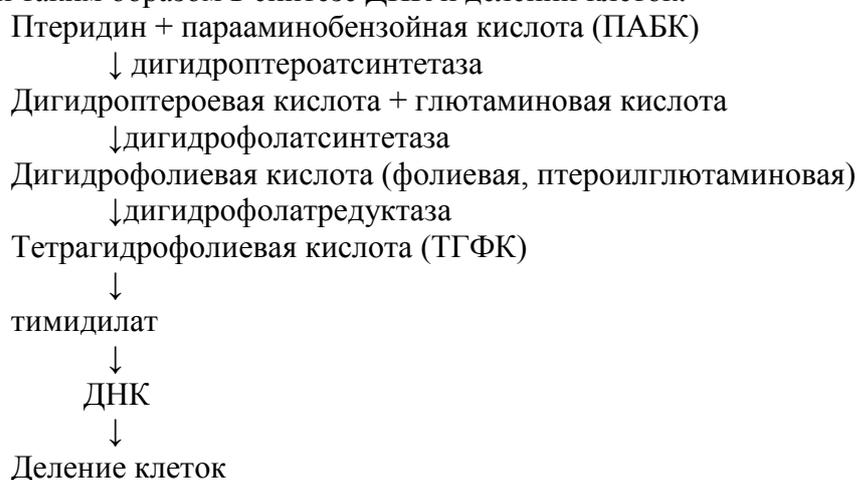
- 1. Сульфаниламидные средства, предназначенные для приема внутрь**
  - сульфаниламидные средства системного действия/всасывающиеся/
  - *с короткой продолжительностью действия* (сульфаниламид, сульфатиазол, сульфазтидол, сульфадимидин, *сульфизоксазол, сульфаметизол, сульфакарбамид*
  - *средней продолжительности действия* (сульфадиазин, сульфаметоксазол)
  - *длительного действия* (сульфамонетоксин, сульфадиметоксин, сульфаметоксипиридазин)
  - *сверхдлительного действия* (сульфален)
  - сульфаниламидные средства действующие в просвете кишечника /не всасывающиеся/ (фталилсульфатиазол)
- 2. Сульфаниламидные средства, предназначенные для местного применения** (сульфацетамид-натрий, сульфадиазин серебра)
- 3. Комбинированные сульфаниламидные средства**
  - С триметопримом
  - Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)
  - Сульфатон (сульфамонетоксин/триметоприм)
  - С пириметамином
  - Фансидар (сульфадоксин/пириметамин)
  - С 5-аминосалициловой кислотой (салазосульфациридазин, салазопиридазин, салазодиметоксин).

### Механизм действия

Сульфаниламиды являются структурными аналогами и конкурентными антагонистами парааминобензойной кислоты (ПАБК).

Парааминобензойная кислота используется микроорганизмами для синтеза фолиевой кислоты (ФК).

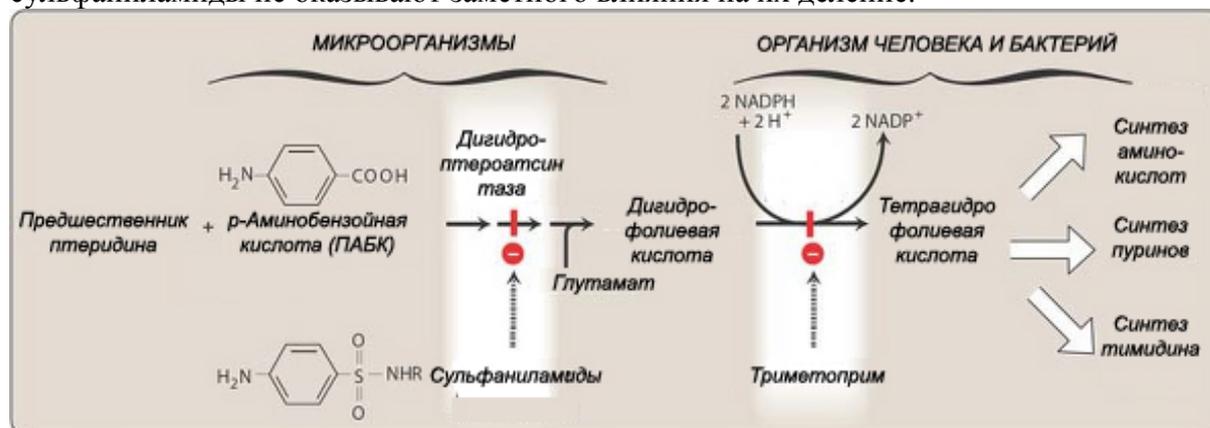
Фолиевая кислота превращается затем в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) и в таком виде участвует в переносе одноуглеродных радикалов и синтезе, в частности тимидилата, и таким образом в синтезе ДНК и делении клеток:



Сульфаниламиды проникают в микробные клетки, связываются и ингибируют фермент дигидроптероатсинтетазу и нарушают образование дигидроптероевой кислоты и таким образом фолиевой кислоты и деление клеток, что приводит к развитию бактериостатического эффекта.

Как следует из вышеописанного механизма действия сульфаниламидов, их антибактериальные свойства в средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, ослабляются.

Клетки млекопитающих не синтезируют фолиевую кислоту, в связи с чем, сульфаниламиды не оказывают заметного влияния на их деление.



### Спектр антимикробной активности

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, гемофильной палочки, эшерихий, сальмонелл, шигелл, хламидий, нокардий (и других актиномицетов), пневмоцист, малярийного плазмодия, токсоплазм.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий стали устойчивыми к действию сульфаниламидов.

Основная причина возникновения приобретенной устойчивости – изменение структуры дигидроптероатсинтетазы, что понижает способность сульфаниламидов взаимодействовать с ней.

Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Природная устойчивость микробов связана с их способностью использовать фолиевую кислоту в готовом виде.

#### Фармакокинетика

Сульфаниламиды, за исключением специально предназначенных для действия только в просвете кишечника, хорошо всасываются из ЖКТ (биодоступность 70-90%). Абсорбция из других мест, таких как кожа, слизистая конъюнктивы, дыхательных путей, вагины, ожоговые поверхности, не всегда предсказуема, переменчива, но при определенных обстоятельствах может быть достаточной, чтобы вызвать нежелательные реакции у чувствительных, к действию сульфаниламидов, пациентов.

Абсорбированные сульфаниламиды, особенно длительного и сверхдлительного действия, в значительной степени (50-90%) связываются с альбуминами плазмы крови. Причем сродство сульфаниламидов к белкам крови очень высокое и они могут вытеснять другие лекарственные вещества, повышая тем самым их содержание в крови в несвязанной активной форме.

Сульфаниламиды хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, проходят через плацентарный барьер и попадают в грудное молоко. Несколько хуже проникают в ликвор.

Биотрансформация сульфаниламидов осуществляется главным образом в печени. Образующиеся при этом метаболиты противомикробной активностью не обладают.

Сульфаниламиды короткой и средней продолжительности действия подвергаются преимущественно ацетилированию. При этом образуются метаболиты, которые в кислой среде кристаллизуются и выпадают в осадок, раздражая тем самым слизистую оболочку кишечника и повреждая эпителий почечных канальцев. Для уменьшения кристаллизации, лекарственные средства сульфаниламидов необходимо запивать обильным щелочным питьем.

Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия подвергаются глюкуронизации в печени. Образующиеся глюкурониды в кислой среде в осадок не выпадают, но, отвлекая ферменты печени на их образование, могут нарушить глюкуронизацию других лекарств и эндогенных веществ (например, билирубина).

Экскреция сульфаниламидов короткой и средней продолжительности действия в неизменной и ацетилированной форме, осуществляется главным образом почками в мочу. При нарушении выделительной функции почек их выведение из организма замедляется и сульфаниламиды могут кумулировать. При выраженной почечной недостаточности их применять нельзя.

Сульфаниламиды длительной и сверхдлительной продолжительности действия в почках почти полностью реабсорбируются. Это главная причина, объясняющая длительное сохранение их действующих концентраций в организме. Экскреция сульфаниламидов длительной и сверхдлительной продолжительности действия в измененной и неизменной форме осуществляется печенью в желчь.

#### Дозирование сульфаниламидов

Учитывая конкурентный характер антагонизма сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты, сульфаниламидные средства следует назначать на первый прием в максимальной переносимой дозе, составляющей 2,0 для большинства сульфаниламидов, а затем – в поддерживающей дозе (обычно 1,0), с частотой, обеспечивающей поддержание постоянной концентрации сульфаниламида в крови.

Сульфаниламиды следует принимать натощак, запивая полным стаканом воды. Количество потребляемой жидкости должно быть достаточным для поддержания суточного диуреза в объеме не менее 1200 мл.

#### Нежелательные реакции

- Аллергические реакции: лихорадка, кожная сыпь, синдром системной красной волчанки, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация
- Гематологические осложнения: гемолитическая анемия (у больных с дефицитом фермента эритроцитов глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), агранулоцитоз, апластическая анемия
- Нарушения функций печени: гепатит, токсический некроз печени
- Желудочно-кишечные расстройства: анорексия, тошнота, рвота (как полагают центрального генеза. Сульфаниламиды вытесняют связанный альбуминами билирубин, что приводит к повышению его концентрации в крови и вызывает нейротоксическое действие), диарея (результат прямого влияния метаболитов сульфаниламидов на ЖКТ, а также, как следствие дисбактериоза)
- Нарушения функций ЦНС: головная боль, головокружение, психические расстройства (спутанность сознания, галлюцинации, делирий, депрессия)
- Нефротоксичность: кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз эпителия канальцев – особенно у больных с исходно нарушенной функцией почек
- Эндокринные нарушения: нарушения функций щитовидной железы, зоб, гипогликемия (сульфаниламиды усиливают секрецию инсулина), гипокалиемию.

#### Показания к применению сульфаниламидных средств

- Сульфаниламиды, предназначенные для резорбтивного системного действия
  - Бронхит, бронхоэктатическая болезнь, ангины, фарингиты, тонзиллит, отит (сульфаниламиды короткого действия или комбинированные с триметопримом)
  - Пневмоцистная пневмония (сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом)
  - Инфекции желчевыводящих путей (сульфаниламиды длительного действия)
  - Инфекции мочевыводящих путей (сульфакарбамид, а также сульфаниламиды длительного и свехдлительного действия и комбинированные с триметопримом)
  - Нокардиоз (сульфаниламиды, в том числе, комбинированные с триметопримом)
  - Токсоплазмоз, бруцеллез (сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом)
  - Малярия (сульфадоксин в комбинации с пириметамином – «Фансидар»)
- Сульфаниламиды, плохо всасывающихся из ЖКТ
  - Колиэнтерит, колит (фталилсульфатиазол)
  - Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона (сульфаниламиды, комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой)
- Сульфаниламидные средства, предназначенные для местного применения
  - Бактериальные инфекции глаз (конъюнктивиты, трахома) – сульфацетамид, сульфацетамид натрия
  - Инфекции ожоговых ран, легкие бактериальные инфекции кожи – сульфадиазин серебра.

#### Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламиды, фуросемид, тиазидные диуретики, гипогликемизирующие средства, производные сульфонилмочевины
- Детям до 2 лет. Исключение – врожденный токсоплазмоз по жизненным показаниям
- Почечная недостаточность
- Тяжелые нарушения функции печени.

#### Предосторожности

Осторожность необходимо соблюдать

- При беременности (в исследованиях на животных выявлено неблагоприятное влияние на плод)
- При грудном вскармливании (могут вызвать желтуху, токсическую энцефалопатию /сульфаниламиды конкурируют с билирубином за связывание с белками/, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)
- Сульфаниламиды могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических средств, вследствие вытеснения их из связи с белками крови.

### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

#### **Сульфаниламид (Sulfanilamide, син. Streptocid)**

Первый из сульфаниламидов, доступный для широкого медицинского применения. Является активным метаболитом сульфакризоидина (пронтозила), противомикробное действие которого было установлено Герхардом Домагком в 1935 г. В настоящее время вытеснен другими сульфаниламидами.

#### **Сульфатиазол (Sulfathiazole, син. Norsulfazol)**

Более активен, по сравнению с сульфаниламидом.

Выводится с мочой преимущественно в неацетилированном виде, в связи с чем, реже вызывает кристаллургию.

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5

#### **Сульфадимидин (Sulfadimidine, син. Sulfadimezin)**

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5

#### **Сульфазтидол (Sulfaethidole, син. Aethazol)**

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5

Сходны по свойствам. Более активны, чем сульфаниламид, меньше ацетируются и, реже, по сравнению с ним, вызывают кристаллургию.

#### **Сульфакарбамид (Sulfacarbamid, син. Urosulfan)**

Очень быстро всасывается и выделяется почками в неизменном виде, в связи с чем, в моче создаются более высокие, по сравнению с предыдущими средствами, концентрации.

Не вызывает кристаллургии.

Рекомендуют при инфекциях мочевыводящих путей (внутри по 0,5-1,0 5-6 раз в сутки)

Ф.в.: табл. 0,5

#### **Сульфадиазин (Sulfadiazine, син. Sulfazine)**

Лучше, чем другие сульфаниламиды, проникает через ГЭБ. Однако хуже растворим в моче и относительно часто вызывает кристаллургию.

Ф.в.: табл. по 0,5, а также, в комбинации с пириметамином, – табл. «Фансидар».

#### **Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazole)**

Сульфаниламидное средство средней продолжительности действия.

Более медленно всасывается и медленнее выводится из организма по сравнению с предыдущими сульфаниламидами и действует дольше.

Назначается 3 (2) раза в сутки.

Применяется самостоятельно, а также входит в состав комбинированного с триметопримом средства «Ко-тримоксазол».

#### **Сульфамонетоксин (Sulamonomethoxine)**

Ф.в.: табл. 0,5

#### **Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxine)**

Ф.в.: табл. 0,2, 0,5

#### **Сульфаметоксипиридазин (Sulfamethoxypridazine, син. Sulfapyridazin)**

Ф.в.: табл. 0,5

Относятся к сульфаниламидам длительного действия.

Для обеспечения терапевтической концентрации в крови их достаточно вводить 1 раз в сутки.

### **Сульфален (Sulfalene)**

Сульфаниламидное средство сверхдлительного действия.

При введении внутрь в дозе 2,0 действующие концентрации в крови сохраняются в течение 7-10 дней.

Назначают по 2,0 1 раз в неделю, или на первый прием 2,0, а затем – по 0,2 ежедневно.

Ф.в.: табл.0,2

### **Фталилсульфатиазол (Phthalylsulfathiazole, син. Phthalazol)**

Пролекарство. Плохо всасывается из ЖКТ, в связи с чем, при приеме внутрь, высокие концентрации, в отличие от хорошо всасывающихся сульфаниламидов, сохраняются на всем протяжении кишечника, в том числе в толстой кишке. По мере продвижения по кишечнику расщепляется с высвобождением сульфатиазола, который и оказывает антимикробное действие.

Используется для лечения бактериальной дизентерии. Может быть использован для деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке.

Ф.в.: табл.0,5

### **Сульфацида натрия (Sulfacetamide sodium, син. Sulfacyl-natrii)**

Лекарственное средство сульфаниламидов для местного применения.

Хорошо растворим в воде. Растворы обладают менее выраженным, по сравнению с другими сульфаниламидами, раздражающим действием на слизистые оболочки.

Используется в глазной практике. Применяют при конъюнктивитах, блефаритах, кератитах, гонорейных заболеваниях глаз у новорожденных и взрослых. Назначают местно в виде глазных капель (по 1 капле каждые 2-4 часа), и мазей (закладывают за веко на ночь). Для профилактики бленорей у новорожденных закапывают в глаза по 2 капли 30% раствора непосредственно после рождения и по 2 капли через 2 часа.

Ф.в.: 30% р-р во флак. по 5 или 10 мл, 10% и 20% р-ры в тубиках-капельницах по 1,5 мл, флак. по 5 и 10 мл, 30% р-р во флак. по 5 и 10 мл, 30% мазь в тубах по 10,0.

### **Сульфадиазин серебра (Silver sulfadiazine, син. Sulfargin)**

Оказывает бактерицидное действие, обусловленное как сульфаниламидным компонентом, так и высвобождающимися ионами серебра.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибков рода *Candida*.

Используется местно для профилактики и лечения инфекций ожоговых поверхностей.

Аппликации осуществляются 1-2 раза в сутки.

Ф.в.: 1% мазь в тубах по 50,0 и 180,0

### **Ко-тримоксазол (Co-trimoxazole, син. Biseptol)**

Комбинированное лекарственное средство, содержащее в своем составе сульфаниламид сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина – триметоприм.

Триметоприм связывается и блокирует дигидрофолатредуктазу и таким образом тормозит превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую и оказывает антимикробное действие.

Антибактериальный спектр триметоприма сходен с таковым сульфаметоксазола, правда он более активен по сравнению с ним.

Блокада 2-х последовательных этапов образования ТГФК, считают, приводит к бактерицидному действию комбинации.

Резистентность микробов развивается реже, чем к каждому из веществ в отдельности.

Выпускается в таблетках по 0,48.

Назначают обычно внутрь по 2 таблетки 2 раза в день.

Н.Э.: триметоприм может нарушать образование ТГФК в клетках млекопитающих, что может привести к дефициту фолатов в организме и вызвать нарушение деления клеток.

Угнетение деления клеток красного костного мозга может привести к развитию мегалобластной анемии.

### **Фансидар (Fansidar)**

Это комбинированное лекарственное средство сульфадоксина (сульфаниламид) с пириметамином (также, как и триметоприм, производное диаминопиримидина, ингибитор фолатредуктазы).

Используется исключительно для профилактики (иногда лечения) тропической малярии, вызванной хлорохиноустойчивыми штаммами *P. falciparum*.

Выпускается в таблетках.

С профилактическими целями назначается внутрь по 1 табл. в неделю, с лечебными – 3 табл. внутрь однократно при появлении первых симптомов заболевания.

### **Салазосульфапиридин (Salazosulfapyridin, син. Sulfasalasin)**

Азосоединение сульфапиридина с салициловой кислотой.

В кишечнике разрушается с высвобождением сульфаниламида и 5-аминосалициловой кислоты, что вызывает развитие антимикробного эффекта и противовоспалительного действия.

Используется для лечения неспецифического язвенного колита, болезни Крона.

Назначают по 1,5-2,0 4 раза в день до купирования клинических проявлений заболеваний, после чего переходят на поддерживающее лечение по 1,5-2,0 в сутки.

Н.Э.: обусловлены входящими в состав препарата сульфаниламидным компонентом и салицилатом – аллергические реакции, диспепсические расстройства, лейкопения и др.

Ф.в.: табл. по 0,5.

### **Салазопиридазин (Salazopyridazine, син. Salazodin)**

Более активен, по сравнению с салазосульфапиридином.

Также используется для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Назначают внутрь, а также местно при поражении прямой и сигмовидной кишки или непереносимости при приеме в виде таблеток.

Ф.в.: табл. 0,5, 5% сусп. для введения в прямую кишку, суппозитории. ректальные по 0,5

### **Салазодиметоксин (Salazodimetoxin)**

Ф.в.: табл. 0,5.

По основным характеристикам сходен с предыдущими комбинированными средствами сульфаниламидов с салициловой кислотой и используется по тем же показаниям.

## **ХИНОКСАЛИНЫ**

К хиноксалинам относятся диоксидин, хиноксидин и комбинированные лекарственные средства, содержащие диоксидин: диоксиколь и диоксизоль.

### **Диоксидин (Dioxydin)**

Синтетическое химиотерапевтическое средство, разработанное в СССР в 1976 г. и предназначенное прежде всего для местного применения, по жизненным показаниям может вводиться внутривенно.

**Механизм действия.** Проникает в микробные клетки и каким-то образом активирует процессы перекисного окисления. Это приводит к образованию активных форм кислорода, вызывающих повреждение мембран микробов, нарушение структуры и функций ферментов, нуклеиновых кислот, что, в конечном итоге, приводит к гибели микроорганизмов и развитию бактерицидного действия.

### **Спектр антимикробной активности**

Диоксидин активен в отношении:

- стафилококков (включая метициллинрезистентные штаммы)
- стрептококков
- менингококков

- грамотрицательных бактерий (в том числе эшерихий, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, синегнойной палочки, микобактерий туберкулеза)
- анаэробов (включая клостридий, бактероидов, лактобактерий, бифидобактерий, пептострептококков)
- актиномицетов.

Диоксидин проявляет активность в отношении штаммов, устойчивых к другим антимикробным средствам.

Фармакокинетика. Может всасываться при введении в полости, а также с раневой поверхности. При внутривенном введении хорошо проникает в различные органы и ткани. Терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 4-6 часов. Выводится из организма почками в неизменном состоянии, в связи с чем в моче создаются высокие бактерицидные концентрации. При нарушении выделительной функции почек – кумулирует.

#### Нежелательные реакции

- Нарушение функций ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея)
- Нейротоксическое действие (головная боль, парестезии, судороги)
- Аллергические реакции (сыпь, крапивница, анафилактический шок)
- Поражение надпочечников (дистрофия и деструкция с возможным развитием надпочечниковой недостаточности)
- При внутривенном введении – озноб, лихорадка. Внутривенно диоксидин следует вводить путем медленной инфузии, после предварительной пробы на индивидуальную переносимость.

Показания к применению. Диоксидин используется как антимикробное средство глубокого резерва для лечения тяжелых гнойно-воспалительных процессах различной локализации:

- гнойных инфекций легких (абсцесс, гангрена легких, эмпиема плевры)
- желчевыводящих путей
- перитонитов
- абсцессов мягких тканей
- флегмон
- гнойных посттравматических, послеоперационных и ожоговых ран

при неэффективности антибиотиков и других антимикробных химиотерапевтических средств

- а также для профилактики инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря.

Назначают только взрослым.

#### Противопоказания

- аллергические реакции на хиноксалины
- недостаточность коры надпочечников
- беременность (оказывает мутагенное, тератогенное и эмбриотоксическое действие)
- грудное вскармливание

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 10 мл для внутривенного и местного применения, 0,5% р-р в амп. по 10 и 20 мл для внутривенного, внутривенного и местного применения, 5% мазь в тубах по 30,0

#### Хиноксидин (Chinoxidin)

Сходен по структуре и действию с диоксидином.

Отличается более высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Ф.в.: табл. п.о. 0,25

#### Диоксиколь (Dioxycolum)

Комбинированное лекарственное средство в виде мази, действующим началом которой является диоксидин.

Используют для лечения гнойных ран. Мазью пропитывают стерильные марлевые салфетки, которыми рыхло тампонируют рану.

Ф.в.: 1% мазь

### Диоксизоль (Dioxysolum)

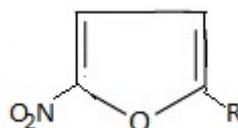
Комбинированное лекарственное средство, содержащее диоксидин в виде аэрозоля.

Используются в расчете на местное действие при раневой и ожоговой инфекциях, а также других гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей.

Ф.в.: аэрозоль в баллончиках по 30,0 и 60,0

## НИТРОФУРАНЫ

Это группа синтетических антимикробных средств, являющихся производными 5-нитрофурана:



К ним относятся: нитрофурантоин, фуразолидон, фурагин, нитрофурал и некоторые другие.

### Механизм действия

Нитрофураны проникают в микробные клетки. Внутри клеток нитрогруппа подвергается восстановлению. Образующиеся в процессе восстановления промежуточные соединения с высокой реакционной способностью оказывают повреждающее воздействие на ДНК и, по-видимому, на другие макромолекулы, что может приводить к гибели чувствительных микроорганизмов.

Бактерии восстанавливают нитрофураны более быстро, чем клетки млекопитающих, что, как полагают, лежит в основе их избирательного бактерицидного действия.

Спектр антимикробной активности. Нитрофураны являются антимикробными средствами широкого спектра действия.

Они активны в отношении:

- большинства грамотрицательных бактерий кишечной группы (эшерихий, сальмонелл, шигелл, холерного вибриона)
- грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков)
- некоторых анаэробов (возбудителей газовой гангрены)
- грибов рода *Candida*
- простейших (лямблий, трихомонад).

К нитрофуранам мало чувствительны энтерококки, хламидии, спирохеты и устойчивы большинство видов протей и синегнойной палочки.

Вторичная устойчивость к нитрофуранам практически не развивается

Антимикробные свойства нитрофуранов резко усиливаются в кислой среде.

### Фармакокинетика

Все перечисленные выше нитрофураны можно назначать внутрь. Они хорошо всасываются из ЖКТ. Однако высоких концентраций в периферических тканях при этом создать не удастся из-за высокой скорости их метаболизма и экскреции. Метаболизм в основном в печени. Продукты метаболизма и неизмененные вещества выводятся почками с мочой и частично с желчью в просвет кишечника, где могут создаваться концентрации нитрофуранов, достаточные для проявления антимикробного действия.

### Нежелательные эффекты

- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея)

- аллергические реакции (лихорадка, сыпь, лейкопения, гранулоцитопения, гемолитическая анемия, артралгия и миалгия)
- нарушения функций печени (холестаз, холестатическая желтуха, гепатит)
- поражение легких (пневмонит, интерстициальный легочный фиброз, что связывают с воздействием на ткань легких образующихся свободных радикалов кислорода)
- неврологические расстройства (головная боль, головокружение, сонливость, периферические полиневриты с атрофией мышц)
- артериальная гипертензия (при применении фуразолидона)
- дисульфирамоподобное действие (при совместном назначении с алкоголем фуразолидона)
- окрашивание мочи в ржаво-желтый или коричневый цвет (при применении нитрофурантоина и фурагина)

#### Показания к применению

- инфекции нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит, вульвовагинит) – нитрофурантоин, фурагин
- профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря – нитрофурантоин, фурагин
- кишечные инфекции (бактериальная диарея, холера) – фуразолидон, нитрофураг
- лямблиоз – фуразолидон
- гнойно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, суставных и плевральных полостей – нитрофураг, фурагин
- инфицированные язвы, ожоги, отит, стоматит, ангина – нитрофураг, фурагин.

Принимать нитрофураны следует после еды, запивая достаточным (100-200 мл) количеством воды.

#### Противопоказания

- аллергические реакции на нитрофураны
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы из-за риска возникновения гемолитической желтухи
- беременность (последний триместр) и грудное вскармливание (риск развития гемолитической анемии и желтухи у новорожденных)
- почечная недостаточность (нитрофурантоин, фурагин)
- тяжелая патология печени (фуразолидон)

#### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

##### **Нитрофурантоин (Nitrofurantoin, син. Furadonin)**

При приеме внутрь быстро всасывается и экскретируется почками на 30-50% в неизменном виде, в связи с чем, в моче создаются концентрации активного вещества, достаточные для проявления антимикробного действия.

Используется для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей.

Назначают по 0,05-0,1 4 раза в сутки, для поддерживающей терапии может быть назначен по 0,1 на ночь.

Окрашивает мочу в ржаво-желтый или коричневый цвет.

Противопоказан при почечной недостаточности.

Ф.в.: табл. 0,05 и 0,1

##### **Фуразолидон (Furazolidone)**

В отличие от нитрофурантоина в мочу экскретируется всего лишь 5% неизменного вещества, в связи с чем, в моче не создается эффективных концентраций для проявления антимикробных свойств и фуразолидон по этой причине не используется для лечения инфекций мочевыводящих путей

Выводится с желчью, в том числе в неизменном виде, и создает высокие концентрации в желчевыводящих путях и в просвете кишечника.

Применяют при

- бактериальной дизентерии
- холере (резервное средство)
- лямблиозе

Назначают внутрь после еды по 0,1-0,15 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.

Вызывает дисульфирамоподобную реакцию в связи с чем во время лечения фуразолидоном противопоказаны алкогольные напитки.

Фуразолидон может понижать активность моноаминоксидазы и при одновременном применении с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами, пищевыми продуктами, содержащими тирамин, существует риск возникновения гипертензивных кризов.

Противопоказан при тяжелой патологии печени.

Ф.в.: табл. 0,05, гранулы во флак по 50,0 для приготовления суспензии для приема внутрь

### **Фурагин (Furagyn, син. Furazidine)**

Производное нитрофурана для приема внутрь, а также в виде калиевой соли, для местного применения.

Внутрь применяют при инфекциях мочевыводящих путей. Назначают после еды по 0,1-0,2 3 раза в день на протяжении 10-14 дней.

Для промываний, спринцеваний в хирургической и акушерско-гинекологической практике назначают местно в виде растворов 1:13000

При конъюнктивитах используют в глазных каплях по 2 капли 4-6 раз в день.

Ф.в.: табл. 0,05, порошок для приготовления растворов для местного применения.

### **Нитрофура́л (Nitrofurал, син. Furacillin)**

Используется в основном в качестве антисептического средства

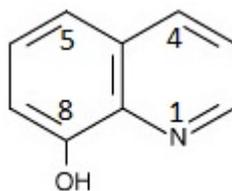
- при лечении инфицированных ран, язв, ожогов, отита, стоматита, ангины, конъюнктивита
- при гнойно-воспалительных процессах придаточных пазух носа, суставных и плевральных полостей.

Использовавшееся ранее пероральное применение нитрофура́ла при острой дизентерии в настоящее время не практикуют.

Ф.в.: табл. по 0,1 для приема внутрь и по 0,2 для приготовления растворов для наружного применения, 0,02% водный и 0,067% спиртовой растворы для наружного применения во флак. по 10 мл, 0,2% мазь в тубах по 25,0.

## **8-ОКСИХИНОЛИНЫ**

Это группа синтетических химиотерапевтических средств, являющихся производными 8-оксинолина:



К ним относятся: хинозол, клиохинол, йодохинол, хлорхиналдол, нитроксолин, интетрикс и некоторые другие антимикробные средства.

**Механизм действия.** Точно не установлен. Полагают, что оксихинолины подавляют активность ферментов микробных клеток, необходимых, в том числе, для синтеза ДНК, а также способны повреждать цитоплазматические мембраны микроорганизмов. Эффект, в зависимости от концентрации и чувствительности микробов, может быть бактериостатическим или бактерицидным.

**Спектр антимикробной активности**

Производные 8-оксихинолина активны в отношении:

- грамотрицательных бактерий кишечной группы (эшерихий, сальмонелл, шигелл, протей)
- грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков)
- грибов рода *Candida*
- простейших (амеб).

**Фармакокинетика.** 8-оксихинолины, за исключением хинозола, плохо растворимы в воде и используются в основном внутрь. Из ЖКТ практически не всасываются (кроме нитроксолина) и действуют главным образом в просвете кишечника.

Нитроксолин хорошо и быстро всасывается, но плохо проникает в ткани и биологические жидкости и, не подвергаясь метаболизму, в неизменном виде выводится почками, окрашивая при этом мочу в шафраново-желтый цвет.

#### Нежелательные эффекты

- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита)
- аллергические реакции (сыпь, крапивница)
- для йодсодержащих средств - явления йодизма (насморк, кашель, боли в суставах, кожная сыпь)
- для интетрикса и других бромсодержащих производных – явления бромизма (слуно- и слезотечение, снижение секреции соляной кислоты в желудке, ослабление памяти и внимания, дерматиты)
- нейротоксичность (головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатия. Возможно развитие подострой миелопатической нейропатии /subacute myelo-optico neuropathy syndrome/SMON синдром/, которая первоначально проявляется болями в животе и диареей, а затем развиваются тяжелые периферические полиневриты, сопровождающиеся парестезией, параплегией и атрофией зрительного нерва, что может привести к полной утрате зрения. В связи с этим в настоящее время оксихинолины стали применяться реже, а во многих странах применение большинства из них ограничено или запрещено).

#### Показания к применению

1. Производные 8-оксихинолина, не всасывающиеся из ЖКТ, назначают при лечении кишечных инфекций (бактериальной и амебной дизентерии, сальмонеллезе, пищевых токсикоинфекциях, колитах).

2. Нитроксолин применяют при инфекциях мочевыводящих путей.

3. Хинозол используется только местно для промывания ран и спринцеваний.

#### Противопоказания

- аллергические реакции на производные 8-оксихинолина
- заболевания периферической нервной системы
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (из-за риска возникновения гемолитической анемии).

### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

#### Хинозол (Chinozol)

8-оксихинолина сульфат.

Легко растворим в воде и предназначен для местного применения

Оказывает антисептическое и сперматоцидное действие, не вызывая при этом раздражения окружающих тканей и возникновения системных эффектов.

Применяют в растворах 1:1000 – 1:2000 для дезинфекции рук, промывания ран, спринцеваний.

#### Клиохинол (Clioquinol, син. Enteroseptol)

Йодохлоргидроксихин.

Плохо всасывается из ЖКТ и, поэтому, эффективен только в отношении микробов, локализующихся в просвете кишечника.

В связи с тем, что с его применением связывают особенно частое появление подострой миелопатической нейропатии, в настоящее время практически не используется.

### **Йодохинол (Iodoquinol, син. Diiodohydroxyquin)**

Хуже, чем энтеросептол, всасывается из ЖКТ, однако как и он, хотя и реже, вызывает SMON-синдром, в связи с чем в настоящее время самостоятельно не применяется. В прошлом использовался при кишечных формах амебиаза, бациллярной дизентерии.

### **Хлорхиналдол (Chlorquinaldol)**

Близок по структуре и действию с энтеросептолом.

Также обладает антибактериальной, противопротозойной и противогрибковой активностью.

Сохраняет значение как химиотерапевтическое средство и может быть использован при кишечных инфекциях.

Назначают внутрь после еды по 0,2-3 раза в день на протяжении 3-5 дней.

Ф.в.: табл. 0,1.

### **Нитроксалин (Nitroxoline, син. 5-NOK)**

5-нитро-8-оксихинолин.

По спектру антимикробного действия сходен с другими 8-оксихинолинами. В отличие от предыдущих производных быстро всасывается и выделяется в неизменном виде почками, в связи с чем создается его высокая концентрация в моче.

В настоящее время используется в качестве уроантисептика для лечения острого цистита, а также для профилактики инфекционных осложнений при катетеризации мочевого пузыря.

Назначают внутрь до еды по 0,1 каждые 6 часов.

Моча при применении нитроксалина окрашивается в шафраново-желтый цвет.

Ф.в.: табл. по 0,05.

### **Интетрикс (Intetrix)**

Комбинированное химиотерапевтическое средство, содержащее в своем составе тилихинол и тиброхинол (близки по структуре к нитроксалину) и тилихинола додецилсульфат (поверхностно активное соединение с четвертичным атомом азота в структуре, что, как считают, усиливает антимикробное действие комбинации).

Действует главным образом в просвете ЖКТ.

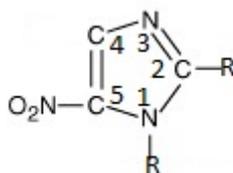
Используется при острой диарее, кишечном амебиазе, дисбактериозе.

Назначают внутрь по 4-6 капсул в сутки на протяжении 10 дней.

Ф.в.: капсулы, содержащие тилихинола 0,05, тилихинола додецилсульфата 0,05 и тиброхинола 0,2.

## **НИТРОИМИДАЗОЛЫ**

Это группа синтетических химиотерапевтических средств, являющихся производными 5-нитроимидазола:



К ним относятся: метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол.

### **Механизм действия**

Нитроимидазолы проникают в микробные клетки, где нитрогруппа подвергается восстановлению. Образующиеся в процессе восстановления промежуточные высоко реакционноспособные соединения (нитро-радикал анионы) оказывают повреждающее воздействие на ДНК и другие макромолекулы, что, как полагают, и приводит к гибели чувствительных микроорганизмов.

## Спектр антимикробной активности

Нитроимидазолы проявляют избирательное бактерицидное действие в отношении:

- анаэробных бактерий (бактероидов, клостридий, хеликобактера)
- простейших (трихомонад, амёб, лямблий, лейшманий).

## Фармакокинетика

Нитроимидазолы хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность составляет более 80% и практически не зависит от приема пищи.

Распределяются по всем органам и тканям, в том числе хорошо проникают через ГЭБ и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко слюну, семенную жидкость, вагинальный секрет.

Метаболизируются нитроимидазолы преимущественно в печени за счет окисления и глюкуронизации. Некоторые из образующихся метаболитов сохраняют противомикробную активность.

Экскретируются преимущественно с мочей, в основном в виде метаболитов (80%) и в неизменном состоянии (20%).

Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8-12 часов.

При повторных введениях, а также при тяжелых заболеваниях печени возможна кумуляция, что требует соответствующей коррекции режима дозирования.

## Показания к применению

1. Анаэробные или смешанные инфекции различной локализации:

- инфекции нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого)
- инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга)
- интраабдоминальные инфекции
- инфекции органов малого таза
- псевдомембранозный колит

2. Протозойные инфекции:

- трихомониаз
- лямблиоз
- амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз

3. Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка (в комбинации с другими антигеликобактерными средствами).

## Нежелательные эффекты

- со стороны ЖКТ – сухость во рту, изменение вкуса, боли в животе, тошнота, рвота, диарея
- нейротоксичность – головная боль, головокружение, нарушение координации движений, судороги (особенно у лиц с органическими заболеваниями ЦНС)
- аллергические реакции – сыпь, зуд
- гематологические реакции – лейкопения, нейтропения
- местные реакции – флебиты при внутривенном введении
- дисульфирамоподобный эффект – нарушение метаболизма алкоголя при его совместном применении с нитроимидазолами (метронидазол, тинидазол) может приводить к накоплению ацетальдегида и возникновению эффектов, сходных с действием дисульфирама, таких как спазмы в животе, тошнота, рвота, головная боль или внезапный прилив крови к лицу, а также изменений вкусовых ощущений от алкогольных напитков.

Следует иметь в виду также, что нитроимидазолы могут вызывать окрашивание мочи в красно-коричневый (темный) цвет.

## Противопоказания

- аллергические реакции на нитроимидазолы

- беременность (особенно в первом триместре в связи с вероятностью тератогенного действия)
- грудное вскармливание ( в связи с высокой вероятностью кумуляции в организме новорожденных)
- органические заболевания ЦНС (риск судорог и эпилептиформных припадков)

Осторожность следует соблюдать при совместном назначении с непрямые антикоагулянтами (риск кровотечений).

### **Особенности фармакологических свойств основных представителей** **Метронидазол (Metronidazole, син. Flagyl)**

Первый из производных 5-нитроимидазола, разрешенный для применения в качестве химиотерапевтического средства. Является прототипом группы.

Одно из основных химиотерапевтических средств для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Используется также в комплексной терапии язвенной болезни.

Применение:

- трихомониаз
  - у мужчин – по 0,25 каждые 12 часов в течение 10 дней или по 0,5 каждые 12 часов 7 дней
  - у женщин – внутрь 2,0 однократно или по 0,5 утром и 0,25 вечером в течение 10 дней
- амебиаз – внутрь по 0,75 каждые 8 часов в течение 10 дней
- анаэробные инфекции – внутрь по 7,5 мг/кг каждые 6 часов или в/в в таком же режиме путем медленной инфузией в течении часа
- псевдомембранозный колит, связанный с терапией антибиотиками – внутрь по 0,25 каждые 6 часов или по 0,5 каждые 12 часов в течение 7-10 дней

Ф.в.: табл. по 0,2, 0,25, 0,4, 0,5 и 0,6, 0,5% р-р для инъекций в амп. по 10 и 20 мл, порошок для инъекций во флак. по 0,5 и 3,0

### **Тинидазол (Tinidazole, син. Fasigyn)**

По действию близок к метронидазолу, но лучше переносится, по крайней мере, некоторыми пациентами.

В отличие от метронидазола терапевтические концентрации тинидазола в крови сохраняются в течение 12-24 часов, в связи с чем его можно назначать реже – в 1 или 2 приема.

Применение:

- трихомониаз, лямблиоз – внутрь 2,0 однократно
- амебиаз – внутрь 2,0 1 раз в день в течение 2-3 дней

Ф.в.: табл. 0,3 и 0,5.

### **Орнидазол (Ornidazole, син. Tiberall)**

В отличие от предыдущих производных нитроимидазола не применяется для эрадикации *H. pylori* и не вызывает дисульфирамоподобной реакции.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ, метаболизируется в печени, выделяется с мочой и калом.

Применяют при амебиазе, трихомониозе, лямблиозе, анаэробных инфекциях.

Назначают внутрь по 0,5 каждые 12 часов в течение 5 дней

Ф.в.: табл. 0,5.

### **Ниморазол (Nimorazole, син. Naxogyn)**

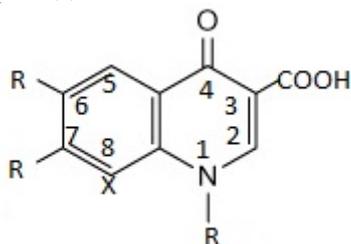
Используется для лечения трихомониоза у мужчин и женщин.

Назначают внутрь по 0,5 2 раза в день в течение 6 дней или 2,0 1 раз в сутки 1-2 дня.

Ф.в.: табл. 0,5.

## ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ

Это группа синтетических antimicrobных средств, являющихся производными 4-хинолона, с общей формулой, приведенной ниже:



### Классификация

I поколение (нефторированные хинолоны)

- Налидиксовая кислота
- Оксолиниевая кислота
- Пипемидиевая кислота

II поколение (фторхинолоны)

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

III поколение (фторхинолоны)

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

IV поколение (фторхинолоны)

- Моксифлоксацин
- Гемифлоксацин

Хинолоны оказывают бактерицидное действие, ингибируя два жизненно важные ферменты микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV и таким образом нарушая и функции ДНК. При этом важно отметить, что у грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе. У грамположительных бактерий для большинства хинолонов первичной мишенью действия является топоизомераза IV, но для спарфлоксацина и гатифлоксацина - ДНК-гираза, а моксифлоксацин и гемифлоксацин вероятнее всего обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам. Отмеченные особенности по видимому и определяют имеющиеся различия в спектре противомикробного действия хинолонов разных поколений.

### Спектр antimicrobной активности

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии кишечной группы (эшерихии, энтеробактерии, протей, клебсиеллы, шигеллы, сальмонеллы), а также гемофильную палочку и нейссерий (гонококков, менингококков). Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр противомикробного действия. Они активны в отношении большинства штаммов грамотрицательных и ряда грамположительных аэробных бактерий, в том числе эшерихий, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, протей, сераций, цитробактерий, моракселл, вибрионов, гемофильной палочки, нейссерий, пастерелл, псевдомонад, легионелл, бруцелл, листерий, стафилококков.

К фторхинолонам умеренно чувствительны стрептококки, в том числе пневмококки, внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы), микобактерии, малочувствительны энтерококки, анаэробы, коринебактерии, кампилобактеры, уреоплазмы, *H. pylori*.

Природной устойчивостью к фторированным хинолонам обладают бледная трепонема, грибы, вирусы, простейшие.

Резистентность к хинолонам связана с мутациями в генах, кодирующих структуру ДНК-гиразы и топоизомеразы IV что приводит к изменению сродства этих веществ к ферментам.

#### Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание, но не оказывает существенного влияния на их биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются быстро. Однако обеспечить и поддерживать терапевтические концентрации нефторированных хинолонов в крови и периферических тканях, в отличие от фторированных, не удастся из-за высокой скорости их элиминации. Фторхинолоны создают высокие концентрации в органах и тканях, а также проникают внутрь клеток. Все хинолоны проходят через плаценту, проникают в молоко. Метаболизируются в печени. Метаболиты и оставшиеся неизменными вещества выводятся из организма почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Коррекция доз хинолонов необходима в основном при почечной недостаточности, при нарушениях обезвреживающей функции печени изменение режима дозирования необходима лишь для некоторых (пемфлосацин).

#### Нежелательные реакции

Общие для всех хинолонов:

- Нарушения со стороны ЖКТ (изжога, боли в эпигастральной области, нарушения аппетита, тошнота, рвота)
- Поражение ЦНС (ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги)
- Аллергические реакции (сыпь, зуд, отек, фотосенсибилизация)

Характерные для нефторированных хинолонов:

- Гематологические реакции (тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия)
- Гепатотоксичность (холестатическая желтуха, гепатит)

Присущие главным образом фторхинолонам:

- Нарушение функций опорно-двигательного аппарата (артропатии, артралгии, миалгии, тендовагиниты, разрывы сухожилий)
- Нарушения со стороны почек (кристаллурия, транзиторный нефрит)
- Кардиотоксичность (удлинение интервала QT ЭКГ)
- Кандидоз полости рта или вагины.

#### Показания к применению

Хинолоны I поколения:

- Хронические инфекции мочевыводящих путей
- Кишечные инфекции /бактериальные энтериты, энтероколиты/ (налидиксовая кислота)

Фторхинолоны:

- Тяжелые инфекции ЛОР-органов (отиты, синуситы)
- Инфекции нижних дыхательных путей (обострения хронического бронхита, нозокомиальная пневмония, легионеллез)
- Кишечные инфекции, включая брюшной тиф, иерсиниоз, холеру
- Инфекции мочевыводящих путей
- Простатиты
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции органов малого таза
- Инфекции кожи, мягких тканей, суставов
- Гонорея

- Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин – в качестве противотуберкулезных средств II ряда)

Следует заметить однако, что при лечении инфекций дыхательных путей, мягких тканей, кожи фторхинолоны уступают по активности  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Фторхинолоны по-видимому не следует назначать при инфекциях, чувствительных к другим химиотерапевтическим средствам, так как при развитии к ним устойчивости она может распространяться и на многие другие антимикробные средства.

#### Противопоказания к назначению хинолонов

Для всех хинолонов:

- Аллергические реакции на хинолоны
- Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (из-за риска развития гемолитической анемии)
- Беременность (из-за возможности артропатии)

Для нефторированных хинолонов дополнительно:

- Тяжелые нарушения функций печени и почек (риск кумуляции)
- Поражение ЦНС (из-за высокой вероятности развития судорог, а также нежелательное повышение внутричерепного давления)

Для фторхинолонов:

- Кормление грудью и детский возраст (артропатии и нарушение формирования костно-суставного аппарата)

#### **Особенности фармакологических свойств основных представителей**

##### **Налидиксовая кислота (Nalidixic acid, син. Negram)**

Активна только в отношении грамотрицательных бактерий. Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ и выделяется с мочой преимущественно в неизменном виде. В связи с высокой скоростью элиминации в тканях не создаются достаточно высоких концентраций и ее используют главным образом при инфекциях мочевыводящих путей. Назначают внутрь по 0,5 4 раза в сутки на протяжении 7-10 дней.

При применении в течение более 2 недель дозу следует уменьшить в 2 раза, а также контролировать функции печени, почек и состояние крови.

Ф.в.: табл. и капс. по 0,5.

##### **Оксолиновая кислота (Oxolinic acid, син. Gramurin, Dioxacin)**

Хуже всасывается из ЖКТ. Действует более длительно, но и более токсична в отношении нервной ткани.

Используется по тем же показаниям, что и налидиксовая кислота.

Назначают внутрь по 0,5 2 раза в сутки в течение 7-10 дней.

Ф.в.: табл. 0,25.

##### **Пипемидиевая кислота (Pipemidic acid, син. Palin)**

Имеет более широкий, по сравнению с предыдущими хинолонами, спектр антимикробного действия. Активна в отношении псевдомонад. Практически не метаболизируется и имеет более длительный период полувыведения, чем налидиксовая кислота.

Используется для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Назначают внутрь по 0,4 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Ф.в.: табл. по 0,2 и капс. по 0,4.

##### **Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin, син. Ciprobay)**

Наиболее активный из фторхинолонов первого поколения в отношении большинства чувствительных микроорганизмов («золотой стандарт»).

Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении синегнойной палочки.

Хорошо проникает в ткани, проходит через ГЭБ.

Выделяется в основном в мочу в неизменном состоянии и в виде метаболитов.

Используется при инфекциях мочевыводящих путей, гонорее, желудочно-кишечного тракта, костей, мягких тканей, гинекологических, сепсисе, раневых и глазных инфекциях. В качестве химиотерапевтического средства второго ряда может быть использован при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей, туберкулезе, менингите.

Применяют внутрь, внутривенно, а в глазной практике – местно.

Внутрь обычно назначают по 0,5 каждые 12 часов (при неосложненной гонорее – однократно), внутривенно – по 0,4 каждые 12 часов, вводимые путем медленной инфузии в течение 1 часа, местно используется 0,35% раствор, инстиллируемый в больной глаз (при конъюнктивите, 2 капли каждые 2 часа, затем по 2 капли каждые 4 часа в течение 3-7 дней, при язве роговицы – по 2 капли каждые 15 минут на протяжении первых 6 часов, затем по 2 капли каждые 30 минут до конца первого дня, во второй день по 2 капли каждый час, с третьего дня – по 2 капли каждые 4 часа в течение 12 дней).

Ф.в.: табл. 0,25, 0,5, 0,75 и 0,1, 0,2% р-р для инфузий во флак. по 50 и 100 мл, 0,3% р-р (глазные капли) во флак. по 5 и 10 мл, 0,3% глазная мазь в тубиках по 3,0 и 5,0.

#### **Офлоксацин (Ofloxacin, син. Tarivid)**

Офлоксацин уступает ципрофлоксацину по активности в отношении синегнойной палочки, но превосходит его по действию на хламидий и пневмококков. Создает очень высокие концентрации в тканях. Проходит через ГЭБ. Практически не метаболизируется и выделяется в неизмененном виде с мочой. Активен в отношении микобактерий туберкулеза.

Применяют внутрь при инфекциях кожи, мягких тканей, дыхательных путей – по 0,4 каждые 12 часов за 30 минут до еды в течение 10 дней, инфекциях мочевыводящих путей – по 0,2-0,4 каждые 12 часов в течение 7-10 дней, не осложненной гонорее – 0,4 однократно. В тяжелых случаях, а также при гинекологических инфекциях, назначают внутривенно по 0,4 каждые 12 часов путем медленной инфузии в течение 1 часа. При наличии почечной недостаточности требуется коррекция режима введения в соответствии с величиной клиренса креатинина.

Ф.в.: табл. 0,1, 0,2, 0,2% р-р для инфузий во флак. по 100 мл, 0,3% р-р (глазные капли) во флак. по 5 мл, 0,3% глазная мазь в тубах по 3,0.

#### **Пефлоксацин (Pefloxacin, син. Abactal)**

Уступает по активности предыдущим фторхинолонам, но лучше проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени и выделяется с мочой и требует снижения доз при нарушении функций как печени, так и почек.

Применяют внутрь и внутривенно.

Внутрь назначают по 0,4 каждые 12 часов за 30 минут до еды в течение 10 дней – при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей, костной системы и по 0,2-0,4 каждые 12 часов на протяжении 7-10 дней – при инфекциях мочевыводящих путей.

Внутривенно назначают по 0,4 вводимых каждые 12 часов, путем медленной инфузии в течение 1 часа по тем же показаниям, но в более тяжелых случаях, а также при гинекологических инфекциях.

Ф.в.: табл. 0,2, 0,4, 0,4% р-р для инфузий в амп. по 5 мл и флак. по 100 мл.

#### **Норфлоксацин (Norfloxacin)**

Является активным метаболитом пефлоксацина.

Очень быстро выводится в мочу, в связи с чем, действующие концентрации при приеме внутрь создаются только в кишечнике и мочевыводящих путях.

Используется главным образом для лечения инфекций МВП, простатита – внутрь по 0,4 каждые 12 часов в течение 7-10 дней (в более тяжелых случаях – до 21 дня), при неосложненной гонорее – 0,8 однократно.

Норфлоксацин может быть использован также при энтероколитах (внутри по 0,4 2 раза в день в течение 5-10 дней) и конъюнктивитах (местно, 0,3% р-р по 1-2 капли в пораженный глаз до 6-7 раз в день), вызванных чувствительными микроорганизмами.

Ф.в.: табл. 0,2, 0,4, 0,8, 0,3% р-р (глазные капли) во флак. по 5 мл.

#### **Ломефлоксацин (Lomefloxacin, син. Махаquin)**

Как и другие фторхинолоны оказывает бактерицидное действие в отношении многих аэробных микроорганизмов. По активности сходен с ципрофлоксацином, но несколько более активен в отношении хламидий и имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в сутки.

Хорошо абсорбируется из ЖКТ. Практически не метаболизируется и выводится с мочой в неизмененном виде.

Применяют преимущественно для лечения инфекций, вызванных, главным образом чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами.

Назначают внутрь по 0,4 один раз в день в течение 10-14 дней.

Ф.в.: табл. 0,4.

#### **Левифлоксацин (Levofloxacin, син. Tavanic)**

Является левовращающим изомером офлоксацина. Проявляет большую активность по сравнению с фторхинолонами предыдущего поколения в отношении пневмококков и некоторых других грамположительных и грамотрицательных бактерий. Активность по отношению к анаэробным бактериям умеренная.

Быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ, так что его дозирование при пероральном приеме и внутривенном введении в организм сходные.

Практически не метаболизируется и выводится с мочой в неизмененном виде.

По сравнению с предыдущими фторхинолонами более показан при инфекциях дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита), хотя эффективно может быть использован при синуситах, пиелонефрите и инфекциях кожи и мягких тканей.

Назначают внутрь по 0,25-0,5 каждые 12-24 часа и внутривенно по 0,5 каждые 12 часов.

Ф.в.: табл. по 0,25 и 0,5, 0,5% р-р для инфузий во флак. по 100 мл.

#### **Спарфлоксацин (Sparfloxacin, син. Sparflo)**

Подобно левифлоксацину относится к фторхинолонам, проявляющим более высокую активность, по сравнению с представителями более ранних поколений, в отношении грамположительных бактерий, особенно пневмококков, стафилококков, энтерококков, а также *V. fragilis* и других анаэробов и микобактерий и имеет, в связи с этим, определенные преимущества при лечении инфекций вызванных этими микроорганизмами. Более медленная скорость элиминации позволяет назначать спарфлоксацин один раз в сутки.

Применяют внутрь. Рекомендуемые суточные дозы составляют 0,1-0,2

Спарфлоксацин чаще по сравнению с другими фторхинолонами, вызывает фотосенсибилизацию.

Ф.в.: табл. 0,2.

#### **Моксифлоксацин (Moxifloxacin, син. Avelox)**

Фторхинолон с более выраженной активностью в отношении пневмококков и атипичных респираторных патогенов включая *Chlamidia pneumoniae*, а также некоторых анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Clostridia*, анаэробных кокков), что связано, как полагают, с большим влиянием моксифлоксацина на активность топоизомеразы IV.

Применяется в основном для лечения внебольничной пневмонии, обострений хронического бронхита и других инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а также может быть использован при инфекциях мочевыводящих путей и гонорее.

Назначают внутрь и внутривенно по 0,4 один раз в сутки.

Может вызывать тахикардию и удлинение интервала QT и противопоказан при гипокалиемии. Из других побочных эффектов отмечают фототоксичность, отек лица, нарушения со стороны ЦНС.

Ф.в.: табл. по 0,4, раствор для инфузий 0,4 во флак. по 250 мл.

#### **Гатифлоксацин (Gatifloxacin, син. Gatiqin, Mygat)**

Длительно действующий фторхинолон, обладающий высокой активностью в отношении пневмококков, некоторых других грамположительных бактерий, включая штаммы резистентные к в-лактамам антибиотикам и макролидам, а также анаэробной бактериальной микрофлоры.

Используется преимущественно для лечения пневмонии, бронхита, синусита, среднего отита.

Назначают внутрь и внутривенно по 0,4 каждые 24 часа.

Обладает проаритмогенным потенциалом, может вызывать судороги. Фототоксичность не характерна.

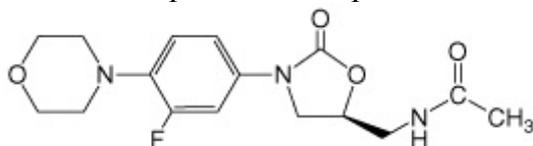
Ф.в.: табл. по 0,4 и раствор для инфузий 0,4 во флак. по 40 мл.

## ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Подобно фторхинолонам является относительно новым классом синтетических химиотерапевтических средств.

### Линезолид (Linezolid, син. Zivox, Linox)

Является первым из внедренных в клиническую практику оксазолидинонов.



### Механизм действия

Оказывает преимущественно бактериостатическое действие связанное с нарушением синтеза белка микробными клетками. Полагают что он связывается с 23S фракцией 50S субъединицы рибосомы и нарушает образование N-формилметионин-т-РНК-70S иницирующего комплекса, что приводит к нарушению связывания с т-РНК как 50S так и 30S субъединиц рибосом и предупреждает таким образом начало синтеза белков.

### Спектр антимикробной активности

Проявляет активность в отношении метициллинорезистентных и некоторых ванкомицинорезистентных стафилококков, ванкомицинорезистентных энтерококков, пенициллинорезистентных стрептококков, и пневмококков, а также коринебактерий, листерий, клостридий и бактериоидов.

Грамотрицательные бактерии устойчивы.

### Фармакокинетика

Быстро и полностью всасывается при приеме внутрь. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ. Частично метаболизируется в печени без участия микросомальных ферментов. Экскретируется в мочу. Период полувыведения около 5 часов.

Применение. Основное значение имеет как химиотерапевтическое средство глубокого резерва, предназначенное для лечения тяжелых угрожающих жизни инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

Применяется для лечения инфекций кожи и мягких тканей, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, сепсиса самостоятельно или в сочетании с антибактериальными средствами, активными в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Назначают внутривенно и внутрь по 0,6 каждые 12 часов.

Переносится хорошо. Побочные эффекты возникают не часто. Отмечают диспепсические расстройства, иногда транзиторную анемию, тромбоцитопению, повышение активности печеночных трансаминаз, головные боли. Ввиду способности угнетать активность МАО не желателен одновременный прием симпатомиметиков, антидепрессантов и тираминсодержащих пищевых продуктов.

Ф.в.: табл. по 0,6 и 0,2% р-р для инфузий в пакетах по 100 и 300 мл.

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые используются для лечения туберкулеза и проявляют антимикробную активность в отношении микобактерий – возбудителей этого заболевания.

Туберкулез могут вызывать два представителя семейства микобактерий: *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Кроме того, в Африке, иногда, причиной туберкулеза является *M. africanum*. Вышеперечисленные микроорганизмы объединяют в комплекс *M. tuberculosis*.

Человек является единственным источником *M. tuberculosis*. Основным способом передачи является воздушно-капельный. Обычно для развития инфекции необходим длительный контакт с бактериовыделителем.

### Классификация противотуберкулезных средств

Наиболее распространенной является классификация согласно которой все противотуберкулезные средства подразделяются на противотуберкулезные средства I ряда (основные) и II ряда (резервные).

В свою очередь Международный союз борьбы с туберкулезом предложил свою классификацию:

I группа (противотуберкулезные средства высокой эффективности) – изониазид, рифампицин

II группа (противотуберкулезные средства средней эффективности) – стрептомицин, канамицин, флоримицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пипразинамид

III группа (противотуберкулезные средства низкой эффективности) – ПАСК, тиоацетазон.

В классификацию Международного союза не включены капреомицин, амикацин, рифамбутин и фторхинолоны, входящие в стандарты химиотерапии туберкулеза многих стран.

### Противотуберкулезные средства производные гидразида изоникотиновой кислоты/ГИНК

Применяются в клинической практике с 1952 года. К ним относятся: изониазид, фтивазид, метазад, опиниазид.

#### Изониазид (Isoniazid, син. Tubozide, INH)

Это гидразид изоникотиновой кислоты:



Механизм действия. Связан с угнетением синтеза миколоевой кислоты, обнаруженной только у микобактерий и являющейся важным структурным компонентом их клеточной стенки. Чувствительные микобактерии способны накапливать изониазид и превращать его в активный метаболит.

Спектр активности. Действует главным образом на *M. tuberculosis*. Оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое – в стадии покоя. При монотерапии к изониазиду быстро развивается устойчивость.

Активность в отношении атипичных микобактерий значительна ниже.

Фармакокинетика. Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ, проходит через тканевые барьеры, проникает в клетки и все биологические жидкости, в том числе плевральную, спинномозговую, асцитическую. Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована. Различают «быстрых инактиваторов» и «медленных». Выводится преимущественно почками.

#### Нежелательные реакции

Наиболее частыми являются:

- Нейротоксические (периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, судороги, парестезии, энцефалопатия, психоз). Для

профилактики нейротоксичности терапию изониазидом следует сочетать с приемом пиридоксина (витамин В<sub>6</sub>). Дозы последнего обычно составляют 50-100 мг ежедневно.

- Гепатотоксичность, вплоть до гепатита, особенно у медленных инактиваторов, при одновременном приеме алкоголя или рифампицина.
- Эндокринные нарушения (гинекомастия – у мужчин, дисменорея – у женщин, гипергликемия)
- Аллергические реакции
- Артериальная гипертензия
- При внутривенном введении – флебиты

При острой передозировке имеет место тошнота, рвота, нарушения зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги.

Применение: профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации.

Назначают внутрь, внутримышечно, реже – внутривенно по 5 мг/кг в день, обычно в 1 прием. Максимальная доза не должна превышать 300 мг.

Изониазид не следует назначать:

- лицам с индивидуальной непереносимостью
- при наличии тяжелых неврологических расстройств
- а также у пациентов с острой почечной и печеночной недостаточностью

Ф.в.: табл. 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 10% р-р для инъекций в амп. по 5 мл.

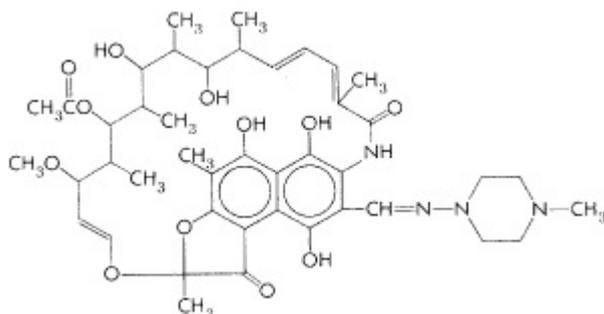
Все другие противотуберкулезные средства производные ГИНК по основным параметрам сходны с изониазидом, но уступают ему по эффективности.

### **Рифамицины**

Это группа сходных по структуре макроциклических антибиотиков, продуцируемых стрептомицетами, а также их полусинтетические аналоги.

К рифамицинам относятся рифампицин и рифабутин.

### **Рифампицин (Rifampicin, син. Rifampin, Rimactan, Venemycin)**



Полусинтетическое производное природного антибиотика рифамицина В, полученного из культуральной жидкости *Streptomyces mediterranei*. По сравнению с природным антибиотиком более активен и имеет более широкий спектр антибактериального действия.

Механизм действия. Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микобактерий и других микроорганизмов, связываясь с ней и образуя трудно диссоциируемый комплекс антибиотик-фермент. В результате подавляется инициация синтеза РНК и развивается бактерицидный эффект.

Рифампицин ингибирует также ДНК-зависимую полимеразу и обратную транскриптазу вируса бешенства.

На РНК-полимеразу клеток человека влияния не оказывает, так как не связывается с ней.

Спектр активности. Рифампицин – антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий и грамположительных кокков. Оказывает влияние также на эшерихий, клебсиелл, псевдомонад, протей и легионелл.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь. Однако биодоступность снижается при одновременном приеме пищи, в связи с чем рифампицин следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Проникает в большинство органов и тканей, биологические жидкости. Проникает внутрь клеток. Через ГЭБ проходит плохо, но при менингите обнаруживается в ликворе в терапевтических концентрациях. Проходит через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Экскретируется с желчью и мочой. Окрашивает мочу, а также слезную жидкость, слюну, мокроту в красно-оранжевый цвет.

#### **Нежелательные реакции**

Наиболее частыми являются:

- гепатотоксические (повышение активности трансаминаз, билирубина в крови, гепатит). Гепатотоксичность, в отличие от таковой изониазида, чаще проявляется у быстрых инактиваторов, а не у медленных.
- Аллергические реакции (сыпь, эозинофилия, зуд кожи лица и головы)
- Гриппоподобный синдром /flu-like-syndrome/ (головная боль, лихорадка, боли в костях)
- Гематологические реакции (тромбоцитопеническая пурпура, нейтропения)
- Нефротоксическое действие (обратимая почечная недостаточность)
- Со стороны ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея).

#### **Применение:**

- Лечение туберкулеза (только в сочетании с другими противотуберкулезными средствами в связи с быстрым развитием устойчивости)
  - Внутрь 10 мг/кг 1 раз в день (но не более 600 мг/сут) ежедневно или по 15 мг/кг 2-3 раза в неделю (не превышая разовой дозы 900 мг)
  - В/в по 10 мг/кг 1 раз в день ежедневно (но не более 600 мг в день)
- Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином)
- Лечение проказы (внутрь по 600 мг 1 раз в месяц) в сочетании с другими противолепрозными средствами (например, дапсоном)
- Тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные метициллинорезистентными штаммами (MRSA)
- Легионеллез (в сочетании с макролидами)

#### **Противопоказания:**

- Индивидуальная непереносимость
- Тяжелые заболевания печени

#### **Предосторожности:**

- Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов печени и ускоряет метаболизм многих лекарств.

Ф.в.: капс. 0,05, 0,15, 0,3, 0,45 табл. 0,15, 0,3, 0,45, 0,6, порошок для инъекций во флак. по 0,15 и 0,6.

#### **Пиразинамид (Pyrazinamide, син. PZA-Ciba)**

Синтетический пиразиновый аналог никотинамида.

**Механизм действия.** Будучи сходным по химической структуре с изониазидом подобно ему нарушает синтез миколовых кислот. Бактерицидный эффект выражен слабее чем таковой изониазида, однако пиразинамид проявляет высокую активность в кислой среде, что имеет место в очагах воспаления. Накапливается в макрофагах и оказывает бактерицидное действие в отношении микобактерий внутри этих клеток.

**Спектр антимикробной активности.** Активен в отношении *M. tuberculosis*. При монотерапии у микобактерий быстро развивается устойчивость.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ. Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости. Метаболизируется преимущественно в печени. Метаболиты выводятся из организма с мочой, а также, частично, с желчью.

Применение. Пипразинамид является одним из основных противотуберкулезных средств, применяемых в первые два месяца комбинированной 6-месячной терапии туберкулеза. Назначают внутрь по 15-30 мг/кг 1 раз в день или по 3,0 в день 2 раза в неделю.

Нежелательные реакции

Наиболее частыми являются:

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота и рвота)
- Гиперурикемия
- Гепатотоксичность
- Гематологические осложнения (тромбоцитопения, анемия)
- Лекарственная лихорадка
- Дизурия.

Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость
- Тяжелые заболевания печени и почек
- Подагра

Ф.в.: табл. 0,5, 0,75.

Этамбутол (Ethambutol, син. Arbutol, Mycobutol)

Синтетическое противотуберкулезное средство.

Механизм действия. Связан с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий, вследствие чего нарушается включение миколовых кислот в образующуюся стенку и развивается бактериостатический эффект.

Спектр антимикробной активности. Активен в отношении микобактерий туберкулеза, а также атипичных микобактерий.

Действует только на размножающихся микобактерий.

Бактериостатический эффект развивается развивается очень быстро, в течение 1-2 дней.

Резистентность развивается медленно. Перекрестная резистентность с другими противотуберкулезными средствами отсутствует.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ. Проникает в большинство тканей и биологические жидкости, в том числе ликвор. Высокие концентрации создаются внутри клеток. Долго циркулирует в крови, так как накапливается в эритроцитах. Выводится из организма почками, как в неизменном состоянии, так и в виде метаболитов. При почечной недостаточности может кумулировать.

Применение: комплексная терапия туберкулеза, особенно при предполагаемой устойчивости к изониазиду или рифампицину.

Назначают внутрь по 15-25 мг/кг 1 раз в день.

Нежелательные реакции

Наиболее частыми являются:

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) и нарушения зрения (из-за неврита зрительного нерва)
- Неврологические нарушения (головокружение, полиневриты, парестезии, депрессия)
- Аллергические реакции (сыпь, крапивница)
- Усиление кашля.

Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость
- Неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия
- Возраст до 2 лет (вследствие невозможности адекватного контроля функции зрения)

Ф.в.: табл. 0,1, 0,4.

### **Стрептомицин сульфат (Streptomycin sulfate, син. Streptomycin)**

Аминогликозидный антибиотик, полученный из культуры *Streptomyces griseus* в 1943 г. Подобно другим аминогликозидам проявляет активность в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, энтерококков и некоторых других грамположительных кокков, а также, в отличие от большинства других антибиотиков-аминогликозидов, и микобактерий.

Является первым внедренным в медицинскую практику клинически эффективным противотуберкулезным средством. Оказывает туберкулоцидное действие, однако менее эффективен по сравнению с изониазидом и рифампицином. Не проникает в клетки и проявляет активность только в отношении внеклеточно локализованных микобактерий. Плохо всасывается из ЖКТ и не эффективен при приеме внутрь. Не проходит через ГЭБ и не активен в кислой среде. Резистентность микобактерий к стрептомицину развивается быстро. Ототоксичен и нефротоксичен.

Применяется для лечения туберкулеза в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Назначают внутримышечно по 1,0 один раз в день.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,25; 0,5; 1,0 и 2,0.

Для лечения туберкулеза используются и некоторые другие аминогликозидные антибиотики такие как Канамицин, Амикацин. Их применение ограничено случаями плохо отвечающими на стандартную терапию. Назначают в сочетании с противотуберкулезными средствами из других групп. Из-за ото- и нефротоксичности их нельзя комбинировать между собой или со стрептомицином. Ни одно из них не эффективно при приеме внутрь, не проникает в спинно-мозговую жидкость. Оказывают действие только на внеклеточных микобактерий. Назначают по 0,75-1,0 в сутки.

### **Этионамид (Ethionamide)**

Синтетическое противотуберкулезное средство, близкое по структуре к изониазиду.

Механизм действия. Точно не установлен. Но полагают, что связан с нарушением синтеза миколовых кислот. Оказывает бактериостатическое действие. По активности заметно уступает изониазиду.

Спектр антимикробной активности. Активен в отношении быстро и медленно размножающихся микобактерий туберкулеза при их локализации в клетках и внеклеточно. К этионамиду быстро развивается резистентность.

В более высоких концентрациях подавляет рост микобактерий лепры.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь и проникает во все ткани и жидкости организма, в том числе спинномозговую. Способен проникать также в полости и инкапсулированные образования. Метаболизируется в печени. Выводится из организма почками.

### **Нежелательные реакции**

Наиболее частыми являются:

- желудочно-кишечные расстройства и нарушения функций почек
- нарушения функций печени
- нейротоксическое действие (сонливость, галлюцинации, депрессия)

Применение: лечение туберкулеза (только при неэффективности других средств)

Назначают внутрь по 15 – 20 мг/кг/сутки (до 1,0) в 1 – 3 приема.

Ф.в.: табл. и драже по 0,25.

### **Протионамид (Prothionamid)**

По структуре, механизму действия и противомикобактериальной активности сходен с этионамидом, но лучше переносится и применяется по тем же показаниям, что и он.

Назначают внутрь по 15 – 20 мг/кг/сутки (до 1,0) в 1 – 3 приема

Ф.в.: табл. 0,25.

### **Циклосерин (Cycloserine, син. Seromycin)**

Антибиотик, продуцируемый стрептомицетами. В настоящее время получают синтетическим путем.

**Механизм действия.** Циклосерин является структурным аналогом D-аланина и ингибирует образование дипептида D-аланил-D-аланина, блокируя таким образом синтез пептидагликана и препятствуя созданию клеточной стенки микробов.

В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатическое, так и бактерицидное действие.

#### **Спектр антимикробной активности**

Циклосерин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, спирохет, риккетсий. Однако практическое значение имеет лишь его влияние на *M. tuberculosis* и некоторые атипичные микобактерии. Действует бактериостатически.

Устойчивость микобактерий к циклосерину развивается редко, даже при длительном применении.

**Фармакокинетика.** Практически полностью всасывается при приеме внутрь. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, создавая там терапевтические концентрации. Проходит через ГЭБ, плаценту. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Выводится почками преимущественно в активной форме, в связи с чем, при почечной недостаточности возможна кумуляция.

#### **Нежелательные реакции**

Наиболее частыми являются:

- нейротоксические (встречаются у 30% пациентов) – головная боль, головокружение, дезориентация, сонливость, в тяжелых случаях – нарушения зрения, депрессия, психоз, эпилептиформные припадки
- желудочно-кишечные расстройства (тошнота, потеря аппетита, диарея, запоры)
- аллергические реакции (сыпь)
- реакции бактериолиза (лихорадка, повышение СОЭ, лейкоцитоз, увеличение количества мокроты).

#### **Применение:**

- лечение туберкулеза (легочные и внелегочные формы во всех стадиях)
- атипичные микобактериозы

Используется редко, только в случае резистентности к стандартной терапии.

Назначают внутрь по 0,25 2 раза в день в течение 2 недель, далее по 10–20 мг/кг/сутки в 2 приема.

После приема первой таблетки следует наблюдать за ее переносимостью (головная боль, сонливость, желудочно-кишечные нарушения). Вторую и третью таблетки в последующие дни можно принимать лишь при отсутствии каких-либо нежелательных реакций.

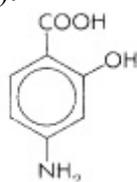
#### **Противопоказания:**

- индивидуальная непереносимость
- почечная недостаточность
- эпилепсия

Ф.в.: табл. и капс. по 0,25.

### **Аминосалициловая кислота (Aminosalicylic acid)**

Парааминосалициловая кислота (ПАСК):



**Механизм действия.** Является структурным аналогом и конкурентным антагонистом ПАБК и нарушает синтез фолатов микобактериями. Действует на микробов,

находящихся в состоянии активного размножения и вызывает бактериостатический эффект. На микобактерий в стадии покоя, а также располагающихся внутриклеточно, влияет слабо.

Спектр антимикробной активности. ПАСК активна только в отношении *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Метаболизируется в печени. Экскретируется в мочу.

Нежелательные реакции:

- оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ и вызывает диспепсические расстройства
- аллергические реакции
- гепатотоксичность
- агранулоцитоз
- гипотиреоз
- кристаллурия
- при длительном применении нарушает всасывание витамина В<sub>12</sub> и может вызвать анемию.

Применение: лечение туберкулеза, как компонент комбинированной химиотерапии. Принято считать, что использование ПАСК замедляет появление устойчивости микобактерий так как способна блокировать механизмы переноса генетического субстрата резистентности.

Назначают внутрь по 10,0 – 12,0 в сутки в 3 – 4 приема.

Таблетки ПАСК следует принимать с щелочными минеральными водами.

Противопоказания:

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- тяжелые заболевания печени и почек
- амилоидоз.

Ф.в.: табл. по 0,5, гранулы для приема внутрь.

**Тиаоацетазон (Thioacetazone)**

Оказывает бактериостатическое действие в отношении микобактерий туберкулеза и лепры.

В настоящее время, в связи с высокой токсичностью, применение ограничено.

Нежелательные реакции: гепатотоксичность, гематологические осложнения, диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Применяется в основном в качестве резервного противотуберкулезного средства в странах с низким уровнем финансирования здравоохранения, так как является одним из самых дешевых. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек, нарушениях кроветворения, сахарном диабете.

Назначают по 2,5 мг/кг/сут в один прием.

Ф.в.: табл. 0,01, 0,0 25, 0,05.

***Противотуберкулезные средства чаще всего назначают в виде стандартных схем.***

Существует несколько таких схем, рекомендованных ВОЗ:

- стандартный 9-месячный курс терапии – ежедневный прием изониазида 300 мг и рифампицина 600 мг натошак в течение 9 месяцев
- 6-месячный режим терапии – в течение первых 2 месяцев принимают изониазид, рифампицин, пипразинамид и стрептомицин или этамбутол, а в последующем – изониазид и рифампицин.

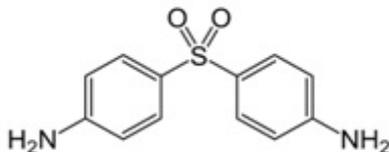
## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕПРЫ**

Лепра (проказа) – заболевание, вызываемое микобактериями лепры.

Для ее лечения используют дапсон, клофазимин, рифампицин

### **Дапсон (Dapsone, син. DDS)**

Диаминодифенилсульфон:



Сходен по структуре с сульфаниламидами и так же как и они блокирует синтез фолатов. Действует бактериостатически.

Активен в отношении микобактерий лепры и пневмоцист. Специфичность связывают с более высоким сродством дапсона к ферментам чувствительных микроорганизмов.

У микобактерий быстро развивается резистентность в связи с чем, дапсон рекомендуют применять в комбинации с рифампицином и клофазимином.

Назначают по 0,1-0,2 в день 5 раз в неделю на протяжении от 4-5 лет до 8-12 лет или пожизненно в зависимости от формы заболевания.

Хорошо всасывается в ЖКТ. Проникает в большинство тканей и биологические жидкости. Накапливается в коже, причем, в пораженной – в несколько раз больше, чем в здоровой, а также в мышцах, печени, почках. Экскретируется в желчь и реабсорбируется из кишечника. Метаболизируется и в виде ацетатов выводится с мочой.

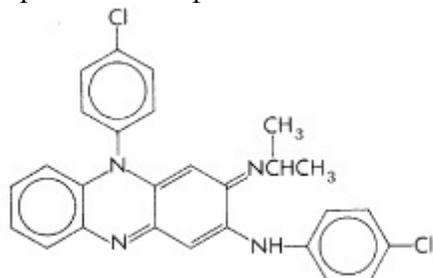
Нежелательные эффекты:

- гемолитическая анемия (особенно у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы)
- метгемоглобинемия
- желудочно-кишечные расстройства
- лихорадка, зуд.

Ф.в.: табл. 0,025 и 0,1.

### **Клофазимин (Clofazimine, син. Clofozine)**

Производное феназина.



Механизм действия точно не известен. Полагают, что антимикобактериальное действие связано с нарушением функций ДНК. Действует лепростатически. Обладает также умеренно выраженными противовоспалительными свойствами.

Используется как альтернатива дапсону при непереносимости сульфонов или дапсонорезистентной лепре. При монотерапии к клофазимину в течение 1-3 лет развивается устойчивость.

Назначают внутрь по 0,1 в день. Из ЖКТ абсорбируется не полностью Биодоступность 40-70%. Накапливается в ретикулоэндотелиальной ткани, коже, откуда медленно высвобождается (на протяжении 2 и более месяцев).

Нежелательные эффекты: дисколорация кожи, волос, пигментация конъюнктивы, сухость кожи, зуд, угреподобная сыпь, фототоксичность, желудочно-кишечные расстройства.

Противопоказан при беременности а также при заболеваниях печени и почек.

Ф.в.: капс. по 0,05 и 0,1.

### **Рифампицин (Rifampicin, син. Rifampin)**

Противотуберкулезное средство, оказывающее бактерицидное действие также в отношении микобактерий лепры. При введении в организм бактерицидный эффект развивается в течение 3-7 дней, что быстро делает больных лепрой неконтагиозными для окружающих. Однако некоторые микобактерии проявляют устойчивость и продолжают персистировать в организме, так что рифампицин используется только в комбинации с другими противолепрозными средствами, например с дапсоном. Назначают внутрь по 0,6 один раз в месяц. При применении в таких дозах малотоксичен. Но, все же его не следует назначать пациентам с нарушением функций печени или почек.

Ф.в.: капс. 0,05, 0,15, 0,3, 0,45 табл. 0,15, 0,3, 0,45, 0,6, порошок для инъекций во флак. по 0,15 и 0,6.

Рассмотренные выше лекарственные средства относят к основным средствам для лечения лепры. При необходимости (в качестве альтернативных) для лечения лепры могут быть использованы также Офлоксацин (фторхинолон), Кларитромицин (макролидный антибиотик), Миноциклин (антибиотик-тетрациклин).

### ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые используются для лечения микозов – заболеваний, вызываемых микроскопическими грибами.

Классификация

I. Противогрибковые антибиотики:

- системного действия – амфотерицин В, гризеофульвин
- местного действия – нистатин, леворин

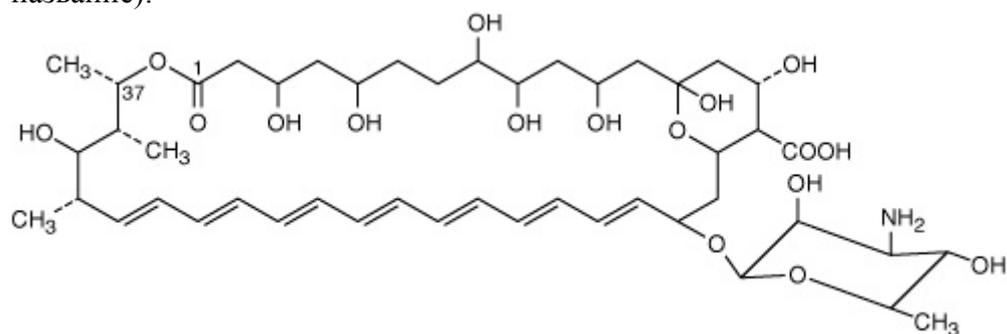
II. Синтетические противогрибковые средства:

- противогрибковые азолы
  - для системного применения - кетоконазол, флуконазол, итраконазол)
  - для местного применения - клотримазол, миконазол, бифоназол
- противогрибковые средства разной химической природы – тербинафин, циклопирокс

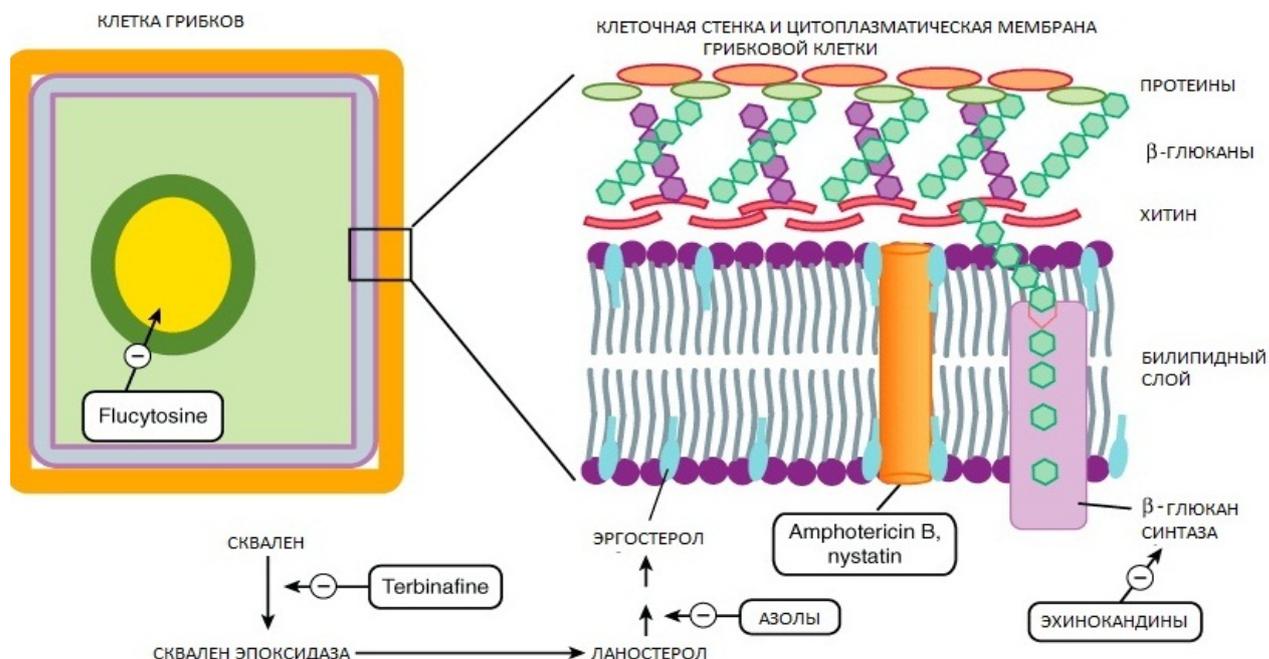
#### Амфотерицин В (Amphotericin B, син. Fungizone)

Противогрибковый антибиотик, продуцируемый некоторыми видами стрептомицетов.

По химическому строению относится к полиеновым антибиотикам. Является плохо растворимым в воде гептаеновым макролидом с амфотерными свойствами (отсюда название):



Механизм действия. Амфотерицин В взаимодействует с липидным компонентом цитоплазматической мембраны грибковой клетки эргостеролом, что позволяет ему встраиваться в мембрану. Из-за наличия в структуре молекулы амфотерицина макролактонного кольца, в мембране образуется множество искусственных пор. Нарушается проницаемость мембран, что способствует неконтролируемому транспорту через цитоплазматические мембраны воды, электролитов. Клетка теряет устойчивость к воздействию внешних осмотических сил и лизируется.



Спектр действия. Амфотерицин В оказывает избирательное фунгицидное действие. Такая избирательность обусловлена тем, что эргостерол обнаружен только в мембранах грибов, в то время, как преобладающим стероидом мембран бактерий и клеток человека является холестерин.

Некоторое связывание со стеролами мембран клеток человека также имеет место, что, по-видимому, обуславливает токсические свойства амфотерицина.

Амфотерицин В проявляет активность в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, возбудителей эндемических микозов (гистоплазм, бластомицетов, кокцидий), криптококков и патогенных плесневых грибов рода *Aspergillus u Mucor*.

Используется при угрожающих жизни системных грибковых инфекциях, вызванных чувствительными возбудителями.

Применяют в расчете на системное действие, только парентерально, так как при приеме внутрь он не всасывается из ЖКТ.

Через ГЭБ амфотерицин не проникает.

Назначают внутривенно, путем медленной инфузии в дозе 0,5-1 мг/кг в день. Курсовая доза 1,0-2,0.

Нежелательные эффекты.

Можно разделить на 2 категории:

- немедленные реакции, непосредственно связанные с инфузией лекарства:
  - озноб, лихорадка (что, как полагают, связано с высвобождением из макрофагов/моноцитов интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей)
  - спазм дыхательной мускулатуры, головная боль, гипотензия

Их можно ослабить, снизив скорость инфузии, введением глюкокортикоидов.

- реакции, непосредственно не связанные с инфузией лекарства/отсроченные – нарушения функций почек, азотемия, анемия, флебиты, энцефалопатия.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,05 (50 000 ЕД), 3% мазь в тубах по 15,0 и 30,0.

**Нистатин (Nystatin, син. Mycostatin)**

Антифунгинальный антибиотик, продуцируемый актиномицетами *Streptomyces noursei*.

Является полиеновым (тетраеновым) макролидом, сходным по структуре и действию с амфотерицином В.

Он также образует искусственные поры в мембранах грибов, что вызывает нарушение проницаемости клеточных мембран и приводит к гибели грибковых клеток.

Спектр действия. Нистатин активен в отношении главным образом дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Используется для подавления локальной кандидомикозной инфекции (кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, половых органов, ЖКТ).

В расчете на системное действие не используется, так как очень токсичен.

Назначают в виде кремов, мазей, суппозиториев, а также внутрь.

Нистатин практически не всасывается с поверхности кожи, слизистых оболочек и системных эффектов не вызывает.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Ф.в.: табл. в оболочке по 250 000 и 500 000 ЕД, суппозитории вагинальные по 125 000 ЕД и ректальные по 250 000 и 500 000 ЕД, мазь 100 000 ЕД в 1,0 в тубах по 10,0, 15,0 20,0 и 30,0.

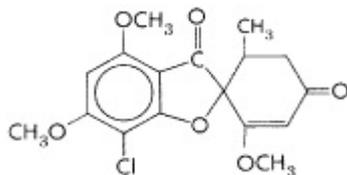
### Леворин (Levorin)

Оказывает антифунгинальное действие, сходное с таковым нистатина и используется по тем же показаниям, что и он. В некоторых случаях действует при клинической неэффективности нистатина.

Ф.в.: табл. по 500 000 ЕД для приема внутрь, табл. защечные по 500 000 ЕД, табл. вагинальные по 250 000 ЕД, мазь в тубах по 30,0 и 50,0 (500 000 ЕД в 1,0).

### Гризеофульвин (Griseofulvin, син. Grifulvin)

Является очень плохо растворимым в воде антибиотиком, полученным из плесневых грибов рода *Penicillium*:



Механизм действия. Полагают, что гризеофульвин нарушает функции белка микротрубочек тубулина, из которого строится митотическое веретено и таким образом нарушает деление грибковых клеток, что приводит к развитию фунгистатического эффекта.

Спектр действия. Гризеофульвин проявляет активность только в отношении дерматофитов : микроспориума, эпидермофитона, трихофитона. На другие грибы и бактерии не действует.

Используется для лечения дерматомикозов: микроспории, эпидермофитии и трихофитии, вызванных чувствительными возбудителями.

Применяют при поражении кожи, волос, ногтей.

Назначают внутрь. Гризеофульвин избирательно накапливается во вновь образующихся клетках кожи (волос, ногтей), продуцирующих кератин и препятствует таким образом их инфицированию грибками из вышележащих инфицированных слоев кожи. Инфицированный эпидермис по мере старения ороговевает и слущивается, что в конечном итоге и приводит к излечению.

В связи с тем, что действие гризеофульвина состоит в том, чтобы предупреждать инфицирование новых клеток, он должен назначаться длительно – от 2-6 недель (при поражении кожи и волос) до нескольких месяцев (при инфекции ногтей).

Обычные суточные дозы составляют 0,5-1,0 для взрослых, 10-15 мг/кг – для детей.

Нежелательные эффекты:

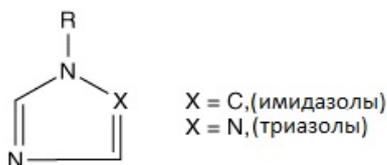
- нейротоксическое действие (головная боль, сонливость, дезориентация, слабость, головокружение, нарушения зрения, периферические полиневриты)
- гематологические нарушения
- аллергические реакции

Гризеофульвин индуцирует микросомальные ферменты печени и может ускорять метаболизм многих лекарств.

Ф.в.: табл. 0,125, 10% суспензия для приема внутрь во флак. по 100 мл, 2,5% линимент по 10,0, 15,0, 20,0 и 30,0

### Противогрибковые азолы

Это синтетические вещества, основу структуры которых составляет 5-членное азоловое кольцо:



Механизм действия. Антифунгинальное действие азолов связано с нарушением образования структурного компонента клеточных мембран грибковых клеток – эргостерола.

В синтезе эргостерола в клетках грибов принимает участие цитохром Р-450 зависящая система ферментов. Азолы угнетают активность одного из таких ферментов – ланостерол-14-деметилазы. Это вызывает в конечном итоге нарушение структуры и функций мембран, торможение роста грибов и приводит к развитию фунгистатического эффекта.

Спектр действия. Азолы проявляют активность в отношении дерматомицетов, условнопатогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida*, криптококков, возбудителей глубоких микозов (бластомицетов, кокцидий, гистоплазм). Некоторые из азолов угнетают рост патогенных плесневых грибов рода *Aspergylus* и *Mucor*.

#### Нежелательные эффекты

Связаны в том числе с угнетением микросомальных ферментов в организме человека, принимающих участие в синтезе стероидных гормонов, что может приводить к появлению эндокринных нарушений: дисменорее, гинекомастии, понижению либидо и потенции, азооспермии, бесплодию.

Возможно развитие гипертензии, задержка жидкости в организме, нарушение функций печени, тератогенное действие.

Кроме того, угнетение активности микросомальных ферментов может вызывать нарушение метаболизма лекарств, превращение которых осуществляется с участием микросомальных ферментов.

Особенности фармакологических свойств основных представителей

#### Кетоконазол (Ketoconazole, син. Nisoral)

Производное имидазола.

Является первым из внедренных в клиническую практику азолов, эффективным при приеме внутрь.

Обладает широким спектром противогрибкового действия. Активен в отношении как эпидерматофитов, так и возбудителей глубоких микозов, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

При приеме внутрь всасывание зависит от приема пищи и кислотности желудочного сока. В крови находится преимущественно в связанном с белками плазмы состоянии. В значительной степени подвергается метаболизму в печени, метаболиты экскретируются в желчь и мочу. Элиминация дозозависимая, период полувыведения варьирует от 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> до 6 часов. Через ГЭБ проникает плохо и не эффективен при грибковом менингите. Однако в терапевтических концентрациях накапливается в коже и вагинальном секрете и не смотря на относительно короткий период полуэлиминации однократное дозирование в течение суток обеспечивает удовлетворительный эффект.

Обычная доза при пероральном приеме составляет для взрослых – 0,4 л раз в день, детям – 3,3-6,6 мг/кг. Длительность терапии от 5 дней при кандидомикозном вульвовагините до 6-12 месяцев при глубоких микозах.

В большей степени, по сравнению с новыми азолами, ингибирует микросомальные ферменты млекопитающих, что является причиной эндокринных нарушений и нежелательных лекарственных взаимодействий и в настоящее время в расчете на системное действие применяется реже.

Используется местно в виде мази, крема или шампуня. Крем и мазь наносят на пораженные участки 1-2 раза в сутки, шампунь – на 3-5 минут, смывая затем водой, 2-3 раза в неделю на протяжении 3-4 недель.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, эндокринные нарушения, гипертензия, задержка жидкости в организме, нарушение функций печени, тератогенное действие.

Ф.в.: табл. 0,2, 2% мазь в тубах по 20,0, 30,0, 50,0, 2% шампунь во флак. по 25 и 60 мл, 2% крем в тубах по 15,0, суппозитории вагинальные по 0,4.

### **Флуконазол (Fluconazole, син. Diflucan)**

Дифторированный триазол. Относится к более новому поколению азолов.

В отличие от кетоконазола его абсорбция при приеме внутрь мало зависит от кислотности желудочного сока и приема пищи. Проникает через ГЭБ, создавая в ликворе фунгицидные концентрации. Практически не метаболизируется. Элиминируется в неизменном виде почками, период полувыведения около 25-30 часов. При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования.

Флуконазол в меньшей степени, по сравнению с другими азолами влияет на функции микросомальных ферментов печени у человека и имеет минимальный риск развития нежелательных эффектов связанных с этим.

Используется для лечения системной и локальной кандидомикозной инфекции (кандидоз слизистых оболочек ротовой полости, половых органов, ЖКТ), дерматомикозов, криптококкового менингита, кокцидиоидоза, гистоплазмоза, а также для профилактики грибковых инфекций на фоне иммуносупрессии (у онкобольных при проведении химио- или лучевой терапии, у больных СПИДом, при трансплантации органов и т.п.).

Назначают внутрь и внутривенно в дозах 0,1-0,6 в сутки в один прием. Длительность курса зависит от вида инфекции.

Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, диарея, головная боль, сыпь, аллопеция, нарушения функций печени, вплоть до развития печеночной недостаточности.

Ф.в.: табл. 0,05, 0,1, 0,15 и 0,2, порошок для приготовления 1% или 4% суспензии для приема внутрь во флак. по 0,05 и 0,2, 0,2% р-р для инфузий во флак. по 50, 100 и 200 мл.

### **Итраконазол (Itraconazole, син. Sporanox)**

Также как и флуконазол относится к триазолам.

Обладает сходным спектром противогрибкового действия с кетоконазолом и флуконазолом, проявляя в отличие от них активность в отношении патогенных плесневых грибов рода *Aspergillus*.

Абсорбция итраконазола при приеме внутрь переменна и зависит от приема пищи и кислотности желудочного сока. В крови находится преимущественно в связанном с белками плазмы состоянии. Через ГЭБ проникает плохо, накапливается в коже, слизистых оболочках. В значительной степени подвергается метаболизму в печени, в том числе с образованием активного метаболита. Экскретируется с желчью. Период полужизни варьирует от 30 до 64 часов.

Итраконазол в расчете на системное действие применяется по тем же показаниям, что и флуконазол. Однако итраконазол не используется при менингите, так как не создает эффективных концентраций в ликворе. По эффективности при гистоплазмозе, бластомикозе, паракокцидиомикозе, споротрихозе, хромомикозе и аспергиллезе превосходит флуконазол.

Назначают внутрь по 0,1-0,6 каждые 12-24 часа. Длительность лечения зависит от вида и локализации инфекции: от 1-3 дней при вагинальном кандидозе, 7-15 дней при дерматофитозах, 3 месяцев при онихомикозах до 1 года при системном аспергиллезе, гистоплазмозе и бластомикозе.

Н.Э.: в суточной дозе до 200 мг переносится хорошо, при применении в дозах выше 400 мг отмечают диспепсические расстройства, слабость, головокружение, зуд, головные боли, гипокалиемию, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, у

некоторых пациентов понижение сократительной функции сердца. Итраконазол ингибирует микросомальные ферменты печени, что может быть причиной нежелательных лекарственных взаимодействий. Эндокринные нарушения менее характерны.

Ф.в.: капс. по 0,1, 1% р-р для приема внутрь во флак. по 100 мл.

### **Клотримазол (Clotrimazole, син. Lotrimin)**

Производное имидазола.

Предназначен для лечения только поверхностных грибковых инфекций кожи и слизистых оболочек, прежде всего кандидомикоза и дерматомикозов.

Назначают местно: на кожу в виде аппликаций – 2 раза в день, интравагинально в виде таблеток по 0,1 ежедневно на ночь в течение 7 дней, или 0,5 – однократно, в виде кремов – на ночь в течение 7-14 дней.

С поверхности кожи всасывается не более 1%, при интравагинальном введении – от 3 до 10 %.

Всосавшийся клотримазол метаболизируется в печени и экскретируется в желчь.

Н.Э.: покраснение, отек, зуд, десквамация, сыпь, жжение в месте аппликации, боли в низу живота при интравагинальном введении.

Противопоказан при беременности, кормлении грудью. Нельзя использовать в глазной практике.

Ф.в.: табл. для интравагинального введения по 0,1, 0,2 и 0,5, 1% мазь в тубах по 5,0 - 50,0, 2% мазь в тубах по 20,0 и 10% мазь в тубах по 35,0, 1% вагинальный крем в тубах по 50,0, лосьон, 2% гель в тубах по 30,0, 1% лосьон во флак. по 20 мл, 1% раствор во флак. по 15, 20, 25 и 40 мл.

### **Миконазол (Miconazole, син. Dactarin)**

Производное имидазола.

Является противогрибковым азолом, который предназначен прежде всего для местного применения при вульвовагинальном кандидомикозе, а также грибковых поражениях кожи и ногтей. Назначают по таким показаниям в виде кремов, лосьонов, пудры, суппозитория, аэрозолей.

Для лечения и профилактики микозов полости рта и ЖКТ применяют гель и таблетки.

Миконазол может быть использован для лечения системных микозов. При этом его назначают путем внутривенных инфузий в дозе 10-30 мг/кг.

Миконазол плохо (не более 1%) всасывается с поверхности кожи, слизистых оболочек при местном применении, а также из просвета ЖКТ при приеме внутрь.

Нежелательные эффекты:

- раздражение, жжение, мацерация - при аппликации на кожу;
- зуд, жжение, боли в низу живота, головные боли, кожная сыпь – при интравагинальном введении;
- озноб, лихорадка, головокружение – при в/в введении;
- диарея – при приеме внутрь.

Ф.в.: 2% крем в тубах по 15,0 и 30,0, 2% гель во флак по 40,0, 0,16% спрей- пудра в баллончиках по 105,0, суппозитории вагинальные по 0,1, 0,2 и 0,4, табл. для приема внутрь по 0,25, 1% р-р для инъекций в амп. по 20 мл.

### **Изоконазол (Isoconazol, син. Travogen)**

Изомер миконазола. Сходен с ним по противогрибковому действию.

Применяют местно при грибковых заболеваниях кожи (трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидозы), смешанных инфекциях кожи и слизистых оболочек.

Назначают в виде крема, вагинальных суппозитория.

Н.Э.: покраснение и ощущение жжения в месте нанесения, кожные аллергические реакции.

Ф.в.: 1% крем в тубах по 20,0 и 50,0, суппозитории вагинальные по 0,6.

### **Бифоназол (Bifonazole, син. Micospor)**

Производное имидазола. По механизму и спектру противогрибкового действия сходен с другими азолами. Предназначен для местного применения.

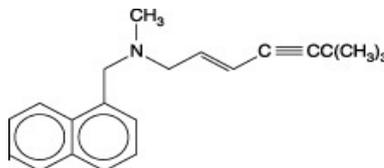
Применяют в виде крема, геля, раствора или пудры при поверхностных кандидозах, дерматофитии, эритразме, разноцветном лишае и онихомикозах.

Ф.в.: 1% присыпка в банках по 30,0, 1% крем в тубах по 15,0, 20,0, 30,0, 1% гель во флак. по 100,0, 15 р-р во флак. по 15 и 30 мл.

### **Противогрибковые средства разной химической структуры**

#### **Тербинафин (Terbinafine, син. Lamizyl, Exifine)**

Производное аллиламина:



**Механизм действия.** Связан с нарушением синтеза стероидов грибами. В отличие от азолов, действие тербинафина не связано с влиянием на систему митохондриальных ферментов.

Тербинафин угнетает фермент скваленэпоксидазу грибковых клеток и таким образом препятствует синтезу эргостерола, что приводит к возникновению его дефицита и накоплению токсического для клеток метаболита сквалена. Это влечет за собой нарушение структуры и функций мембран, повышение проницаемости клеточных мембран, что приводит к разрушению грибковых клеток и развитию фунгицидного эффекта. Избирательность действия обусловлена более высоким сродством к скваленэпоксидазе грибов, чем к аналогичному ферменту других клеток.

**Спектр активности.** Тербинафин проявляет активность в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов.

**Используется** при грибковых поражениях кожи, ногтей, волос, кандидозе кожи и слизистых оболочек.

Назначают внутрь, обычно по 0,2 в 1 или 2 приема ежедневно и местно в виде аппликаций 1-2 раза. Продолжительность лечения определяется локализацией поражения.

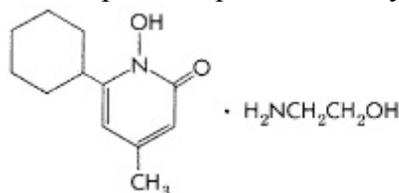
Тербинафин проходит гистагематические барьеры и распределяется по тканям. Высокие концентрации при этом создаются в коже. Он накапливается в сальных железах, волосяных фолликулах, подкожно-жировой клетчатке и оказывает влияние на дерматофитов и кандид.

**Нежелательные эффекты:** диспепсические расстройства, холестаза, нейтропения, аллергические реакции, покраснение кожи и зуд в области нанесения крема.

Ф.в.: табл. 0,25, 1% крем в тубах по 10,0.

#### **Циклопирокс (Ciclopirox, син. Dafnegin, Batrafen)**

Производное циклогексил-метил-гидроксипиридона. Выпускается в виде оламина.



**Проявляет активность** в отношении дерматофитов (трихофитонов, эпидермофитонов, микроспориума), дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

**Используют** при дерматомикозах, вагинальном кандидомикозе.

Применяют местно:

- на кожу (крем или раствор апплицируют 2 раза в день в течение не менее 2 недель, пудру насыпают в носки)

- интравагинально (раствор или суппозитории 1 раз на ночь на протяжении 1-2 недель)
  - на ногти (в виде лака – в течение I месяца наносят через день, далее- реже)
- Ф.в.: 1% крем в тубах по 15,0, 20,0 и 50,0, 0,2% р-р во флак. по 150 мл, 8% лак для ногтей во флак. по 3 мл, 1% присыпка во флак. по 30,0, суппозитории вагинальные по 0,05 и 0,1.

### ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, которые используются для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими (protozoa).

Классифицируют противопротозойные средства в соответствии с их эффективностью против отдельных возбудителей.

#### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ МАЛЯРИИ

Малярия – протозойная инфекция, характеризующаяся приступами озноба, лихорадки, а также анемией, увеличением селезенки и хроническим рецидивирующим течением.

Возбудителями малярии являются плазмодии. Трехдневную малярию вызывает *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*, тропическую - *Plasmodium falciparum*, четырехдневную - *Plasmodium malariae*.

Заражение происходит главным образом при укусе зараженными комарами рода *Anopheles*, хотя возможно также при переливании крови от больного донора, или использовании общих шприцев наркоманами.

При укусе комара в организм человека попадают спорозоиты, которые внедряются в клетки печени и проходят там цикл развития (это преэритроцитарная или экзоэритроцитарная или первично тканевая стадия шизогонии). Она протекает бессимптомно.

После периода созревания, продолжающегося в среднем 2-4 недели, образующиеся мерозоиты покидают гепатоциты и внедряются в эритроциты, где происходит развитие эритроцитарных форм (эритроцитарная стадия шизогонии). Их размножение внутри эритроцитов приводит к разрушению этих форменных элементов крови. Момент массового разрушения эритроцитов и проявляется приступами малярии.

Мерозоиты, оказавшись в циркулирующей крови, вновь проникают в интактные эритроциты и цикл повторяется.

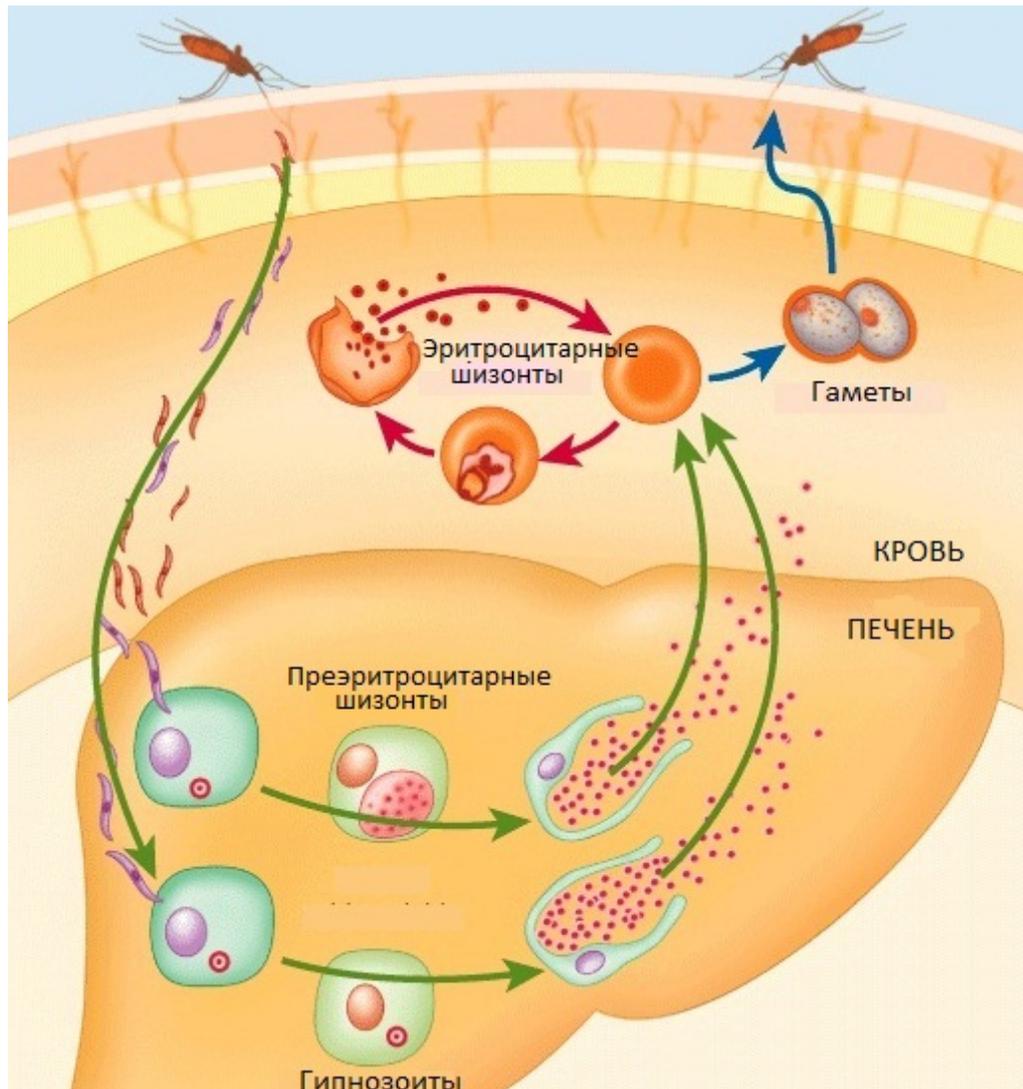
В некоторых эритроцитах формируются не мерозоиты, а гаметоциты (половые клетки), которые не способны к размножению и погибают, если их не проглотит комар *Anopheles*, в организме которого завершается половой цикл (спорогония).

Виды *P. falciparum* и *P. malariae* проходят только один цикл инвазии в печени и печеночной шизогонии, заканчивающийся менее чем через 4 недели. После этого размножение плазмодия происходит только в эритроцитах.

У видов *P. vivax* и *P. ovale*, после завершения преэритроцитарного цикла развития, часть тканевых мерозоитов вновь внедряется в клетки печени – это параэритроцитарные формы (или вторично тканевые, или гипнозоиты, или дремлющие). При поступлении в кровотоки, они могут вызывать рецидив малярии.

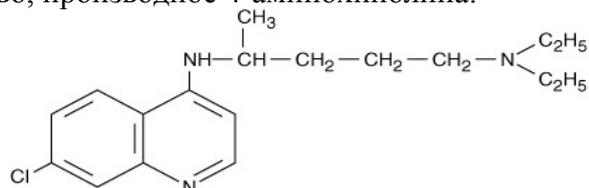
Противомалярийные средства проявляют неодинаковую активность в отношении малярийного плазмодия на различных стадиях его жизненного цикла. В связи с чем, их можно классифицировать следующим образом:

- гематошизотропные средства (хинин, хлорохин, мефлохин)
- гистошизотропные средства
  - действующие на преэритроцитарные формы плазмодия (пириметамин, прогуанил)
  - действующие на параэритроцитарные формы (гипнозоиты) плазмодия (примахин, хиноцид)
- гаметоцидные (примахин – для *P. falciparum* и хлорохин – для *P. vivax, ovale* и *malariae*)



### Хлорохин (Chloroquine, син. Chingamyn, Resochin)

Синтетическое вещество, производное 4-аминохинолина:



Относится к гематошизотропным средствам. Действует на эритроцитарные формы всех четырех видов плазмодия. Он также умеренно активен в отношении гаметоцитов *P. vivax, ovale u malariae*.

Механизм антималярийного действия. Окончательно не установлен.

Полагают, что он, будучи слабым основанием, протонируется и накапливается в кислом содержимом пищеварительных вакуолей малярийного плазмодия и угнетает активность ферментов, в том числе гем-полимеразы, которая принимает участие в полимеризации и инактивации таким образом, токсичного для плазмодиев, гема (феррипротопорфирина IX), образующегося в процессе метаболизма плазмодием гемоглобина. Накопление гема вызывает лизис мембран плазмодиев, что приводит к их гибели.

Считают также, что хлорохин изменяет свойства цитоплазматических мембран эритроцитов таким образом, что затрудняет внедрение плазмодиев в эти форменные элементы.

Применяют хлорохин для химиопрофилактики и лечения приступов малярии, вызванной *P. vivax*, *ovale* и *malariae* и чувствительными штаммами *P. falciparum*.

С лечебными целями его назначают:

- внутрь (в виде фосфата) – вначале 1,0, а затем по 0,5 через 6, 24 и 48 часов, а в случае инфекции *P. vivax* и *ovale* – еще на 10 и 17 дни
- в/в (в тяжелых случаях) – в виде гидрохлорида в дозе 3,5 мг/кг каждые 6 часов.

Для профилактических целей назначают 1 раз в неделю по 0,5, начиная за 1 неделю до поездки в эндемичный по малярии район, во время пребывания в нем и в течение 4 недель после отъезда.

Для лиц, которые имели высокую вероятность заражения *P. vivax*, или *ovale* дополнительно после возвращения домой в течение не менее 2 недель следует принимать примахин. Это связано с тем, что хлорохин не оказывает влияния на паразитроцитарные формы плазмодия, которые имеют место при инфекции *P. vivax* и *ovale*.

Нежелательные эффекты

Пациенты обычно хорошо переносят хлорохин.

Иногда отмечается симптомы желудочно-кишечных нарушений, умеренная головная боль, зуд, анорексия, нарушения зрения, сыпь.

Редкие реакции включают гемолиз эритроцитов (особенно у пациентов с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), нарушения слуха, оглушенность, психоз, судороги, кровотечения, поседение волос, облысение, гипотензию.

Введение в суммарной дозе 100,0 может вызвать необратимую ретинопатию, глухоту и миопатию.

При внутримышечном введении в дозах 10 мг/кг и выше или при быстром внутривенном введении возможно развитие тяжелой гипотензии или остановка сердца.

Хлорохин противопоказан при псориазе или порфирии.

Его нежелательно назначать пациентам с изменениями на сетчатке и с осторожностью – лицам с нарушениями функций печени, неврологическими или гематологическими заболеваниями, при алкоголизме.

Ф.в.: табл. 0,25 и 0,5, 5% р-р в амп. по 5 мл.

### **Мефлохин (Mefloquine, син. Lariam)**

Производное 4-метанолхинолина.

Также, как и хлорохин, относится к гематошизотропным средствам. Действует на эритроцитарные формы *P. falciparum* и *P. vivax* и, по-видимому, *P. malariae* и *ovale*, хотя информации об эффективности в отношении последних двух недостаточно.

Механизм действия мефлохина не известен, но, по-видимому, сходен с таковым хлорохина.

Применяют мефлохин для химиопрофилактики малярии при высокой вероятности инфицирования хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*.

Назначают внутрь по 0,25 1 раз в неделю, начиная за 1 неделю до отъезда в эндемичный район, во время нахождения там и в течение 4 недель после отъезда.

Мефлохин может быть назначен и с лечебными целями, при нетяжелых формах малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*. При этом его принимают в дозе 25 мг/кг (но не более 1,5 грамм), разделенной на 2-3 приема, запивая водой и по возможности после еды.

Для лечения тяжелобольных тропической малярией мефлохин не используется, так как его действие не развивается так быстро, как у хинина и он не может вводиться парентерально из-за сильного раздражающего действия.

Нежелательные реакции.

При использовании в профилактических дозах – желудочно-кишечные расстройства, головная боль, слабость, экстрасистолия (возможна остановка сердца), транзиторный лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейротоксические реакции.

При применении в дозах, превышающих 1,0 – более выраженное нейротоксическое действие (слабость, головная боль, нарушения зрения, шум в ушах, возбуждение, бессонница, страх, оглушенность, депрессия, острый психоз и припадки), возможен зуд, кожная сыпь, алопеция и миалгия.

Реакции могут развиваться и спустя 2-3 недели после последнего приема мефлохина.

Мефлохин противопоказан, если в анамнезе имеются указания на эпилепсию, психические заболевания, сердечные аритмии.

Его не рекомендуют использовать у детей моложе 2 лет.

Нежелательно использовать мефлохин в первом триместре беременности (в эксперименте обнаружено тератогенное действие).

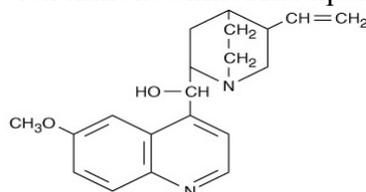
Мефлохин не следует назначать лицам, чья работа требует тонкой координации и пространственной ориентации (пилоты самолетов).

Ф.в.: табл. 0,25.

### **Хинин (Quinine, Chininum)**

Алкалоид коры хинного дерева.

По химической структуре является хиноксалиновым производным хинуклидина:



Относится, как и предыдущие противомаларийные средства, к гематошизотропным средствам, действующим на все 4 вида малярийного плазмодия.

Хинин не обезвреживает спорозоиты и не оказывает влияния на экзоэритроцитарные (тканевые) формы ни одного из видов паразита.

Механизм действия хинина точно не установлен, но, по-видимому, мало отличается от механизма действия предыдущих средств.

В настоящее время хинин применяют только для лечения тропической малярии, вызванной штаммами *P. falciparum*, устойчивыми к хлорохину.

Для лечения малярии, вызванной другими видами плазмодиев, или хлорохинчувствительной тропической малярии его применять не следует, так как он менее эффективен, но более токсичен, чем хлорохин.

Назначают внутрь по 10 мг/кг 3 раза в день в течение 3-7 дней, обычно в сочетании с доксициклином, клиндамицином или пириметамином.

В тяжелых случаях – может назначаться внутривенно в той же дозе 10 мг/кг каждые 8 часов до восстановления сознания после чего переходят на пероральный прием.

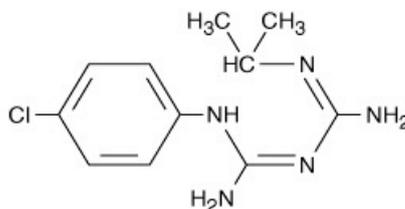
Нежелательные реакции

1. Диспепсические расстройства из-за раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ при приеме внутрь
2. При применении в максимальных терапевтических дозах, а у пациентов с повышенной чувствительностью и в меньших дозах, может возникнуть цинхонизм: головная боль, тошнота, нарушения зрения (диплопия, расстройство цветоощущения, снижение остроты зрения и др., вплоть до слепоты), звон в ушах, глухота. Появление указанных расстройств отражает нейротоксическое действие хинина
3. Гематологические нарушения: гемолитическая анемия (у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы), реже лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения
4. Гипогликемия (вследствии стимуляции в-клеток поджелудочной железы и усиления выброса инсулина)

5. Выраженная гипотензия, судороги, фибрилляция желудочков и смерть при быстром внутривенном введении
6. Мутагенное и тератогенное действие.
- Ф.в.: табл. по 0,25 и 0,5 в виде гидрохлорида и 50% р-р в амп. по 1 мл в виде дигидрохлорида.

### **Прогуанил (Proguanil, син. Bigumal)**

Производное бигуанида:



Пролекарство. В организме превращается в активный метаболит циклогуанил.

Циклогуанил избирательно ингибирует дигидрофолатредуктазу плазмодиев и нарушает таким образом образование ТГФК и далее синтез тимидилата и ДНК в организме паразита.

Активен в отношении эритроцитарных форм малярийных плазмодиев всех четырех видов, а также действует на преэритроцитарные (первично тканевые) печеночные формы чувствительных линий *P. falciparum*, поэтому может оказать профилактическое действие, эффективное даже когда шизонты в крови являются резистентными к этому веществу.

Прогуанил используется для химиопрофилактики (предупреждении приступов и излечения) тропической малярии как альтернатива мефлохину (в областях, где хлорохинустойчивые штаммы *P. falciparum* возможны, но не распространены широко).

Назначают по 0,2 ежедневно во время пребывания в эндемичном районе и в течении 4 недель после отъезда.

Для лечения острых приступов малярии обычно не используется, так как его действие развивается медленно.

Нежелательные эффекты. При применении в рекомендуемых дозах возможны диспепсические расстройства, кожная сыпь, зуд, редко проявления дефицита фолатов (сродство прогуанила к фолатредуктазе клеток человека очень низкое).

Ф.в.: табл. 0,1

### **Пириметамин (Pyrimetamine, син. Cloridine)**

Производное диаминопиримидина.

Оказывает действие сходное с прогуанилом. Пириметамин ингибирует фолатредуктазу и нарушает превращение ФК в ТГФК и блокирует таким образом синтез тимидилата и ДНК преимущественно в организме плазмодия.

Так же как и прогуанил пириметамин является медленно действующим шизонтоцидом, эффективным в отношении эритроцитарных форм всех видов малярийного плазмодия, но, в отличие от него, не действует на преэритроцитарные (первично тканевые) формы.

По активности пириметамин превосходит прогуанил и действует более длительно.

В настоящее время как самостоятельное антималярийное средство используется редко.

Чаще применяется в комбинации с сульфаниламидами в виде таблеток «Фансидар», содержащих 0,25 пириметамина и 0,5 сульфадоксина (сульфаниламиды, как известно, нарушают синтез фолиевой кислоты и проявляют активность в отношении *P. falciparum*).

Фансидар применяют для предварительного самолечения тропической малярии, вызванной хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*, когда имеются маляриеподобные симптомы, а осмотр доктором не доступен. Принимают 3 таблетки однократно. Тяжелое проявление хлорохинустойчивой тропической малярии требует назначения быстродействующих гематошизотропных средств, таких как хинин.

Нежелательные эффекты.

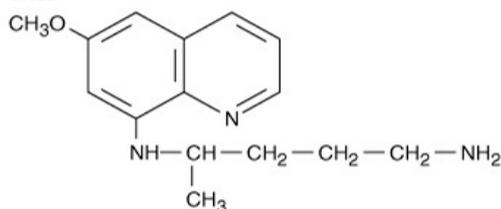
При однократном приеме в указанной дозе наблюдаются редко и обусловлены в основном повышенной чувствительностью к сульфаниламидному компоненту.

Фансидар не следует назначать пациентам с аллергией к сульфаниламидам или пириметамину, во время беременности, у кормящих матерей и детей до двухмесячного возраста, а также при наличии нарушений функций почек и печени и у пациентов с дефицитом глюкозо-6 фосфат дегидрогеназы.

Ф.в.: табл. 0,025

### **Примахин (Primaquin, син. Primaline)**

Производное 8-аминохинолина:



Механизм действия связан с образованием в организме чувствительных форм плазмодия метаболитов, обладающих оксидантными свойствами, что вызывает повреждение жизненно важных макромолекул, включая нуклеиновые кислоты и гибель плазмодиев.

Активен в отношении параэритроцитарных (вторичных экзоцитарных, тканевых, печеночных, гипнозоитов) форм *P.vivax* и *P.ovale* и таким образом может предотвратить рецидив малярии, вызванной этими возбудителями. Как указывалось выше, *P.vivax* и *P.ovale* не покидают полностью печень после преэритроцитарной стадии развития (в отличие от *P.falciparum* и *P.malariae*) и поэтому, не смотря на полное уничтожение их в крови полного излечения (эрадикации) не происходит.

Назначают с целью профилактики рецидива по 0,015 ежедневно в течении 2 недель после возвращения из эндемичного района.

Примахин оказывает действие также на половые клетки всех четырех видов малярийного плазмодия, в связи с чем его иногда назначают для того чтобы сделать больного незаразным для комара и таким образом предотвратить распространение заболевания, т.е. – для общественной химиопрофилактики. Применяют однократно в дозе 0,045.

При назначении в нетоксических дозах, действия примахина на эритроцитарных шизонтов слабое, чтобы использовать его для лечения приступов малярии.

Н.Э.: в рекомендованных дозах примахин переносится хорошо. Иногда вызывает диспепсические расстройства, головную боль, реже лейкопению, агранулоцитоз, зуд, аритмию. При дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы – гемолитическую анемию.

Его не следует вводить в 1 триместре беременности, а также парентерально (может вызвать фатальную гипотензию).

Ф.в.: табл. 0,003, 0,009 и 0,015

### **Хинацид (Quinacide, Chinocidum)**

Сходен по структуре и механизму действия с примахином. Действует на параэритроцитарные формы малярийного плазмодия. Оказывает гамонтоцидное действие.

Применяется для предупреждения отдаленных рецидивов малярии, вызванной *P.vivax* и *P.ovale*.

Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01.

## **ПРОТИВОАМЕБНЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые используются для лечения амебиаза – заболевания, вызываемого протозойным паразитом *Entameba histolitica*.

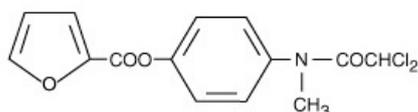
Антиамебные средства действуют на вегетативные формы амёб и не эффективны в отношении цист.

## Классификация

- Амебициды, действующие в просвете кишечника (дилоксанида фуроат, йодохинол, клиохинол)
- Тканевые амебициды (эметин и дегидроэметин)
- Амебициды смешанного действия (метронидазол)

### Дилоксанида фуроат (Diloxanide furoate, син. Furamide)

Производное дихлорацетанилида:



Применяется внутрь. По мере продвижения по кишечнику дилоксанида фуроат расщепляется с высвобождением дилоксанида, который и оказывает амебицидное действие.

Эффективен в отношении амёб, паразитирующих в просвете толстого кишечника и применяется при бессимптомной форме кишечного амебиаза.

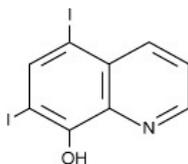
Назначают по 0,5 3 раза в день на протяжении 10 дней.

Нежелательные эффекты возникают редко и выражены умеренно. Проявляются обычно желудочно-кишечными расстройствами.

Ф.в.: табл. по 0,5.

### Йодохинол (Iodoquinol, син. Diiodohydroquin)

По химической структуре относится к галогенизированным производным оксихинолина:



Применяется внутрь. Из ЖКТ всасывается лишь на 10%. В связи с этим сохраняется в высоких концентрациях на всем протяжении кишечника и действует на амёб, паразитирующих в просвете.

Механизм амебицидного действия йодохинола, так же как и большинства других амебицидов, точно не установлен.

Применяют по тем же показаниям, что и дилоксанида фуроат.

Назначают внутрь по 0,65 3 раза в день на протяжении 3 недель.

Побочные эффекты более выражены по сравнению с дилоксанидом.

Галогенизированные оксихинолины могут приводить, особенно при назначении в дозах, превышающих рекомендованные, к атрофии зрительного нерва, потере зрения и вызывать периферические нейропатии.

Так же, как и при применении дилоксанида, могут иметь место диарея, анорексия, тошнота, рвота.

В связи с наличием в структуре молекулы йода могут возникать нарушения функций щитовидной железы и явления йодизма (насморк, кашель, боли в суставах, кожная сыпь).

Ф.в.: табл. 0,21 и 0,65.

### Эметин (Emetine)

Алкалоид ипекакуаны. Выделяют из растения или получают синтетическим путем.

Из-за выраженного раздражающего действия на слизистые оболочки вводят только парентеральным путем, внутримышечно или под кожу. Из мест введения всасывается, распределяется по органам и тканям и оказывает действие на амёб, паразитирующих вне кишечника и в стенке кишечника. На амёб в просвете ЖКТ не действует.

Применяется в качестве резервного средства при тяжелой амёбной дизентерии, вызванной паразитированием амёб в стенке толстого кишечника, или при амёбном

абсцессе печени при неэффективности или противопоказании к назначению метронидазола.

Рекомендуют назначать в дозах 1 мг/кг в день на протяжении 3-5 дней. Максимальная суточная доза составляет 65 мг.

Нежелательные эффекты.

- Болезненность и напряжение мышц в месте введения, иногда – асептический абсцесс
- Тошнота и рвота центрального генеза
- Нарушения со стороны сердца (тахикардия, аритмия)
- Парестезии

Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл (в виде гидрохлорида).

#### **Дегидроэметин (Dehydroemetine, син. Mebadine)**

Синтетическое вещество, сходной с эметинем по структуре и близкий с ним по фармакологическим свойствам. Отличается меньшей токсичностью.

Используется по тем же показаниям, что и эметин.

Назначается внутримышечно или под кожу из расчета 1 мг/кг в день на протяжении 3-5 дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 90 мг.

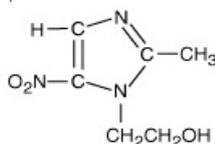
Ф.в.: раствор в ампулах, содержащих по 0,03 или 0,06 дегидроэметина в виде дигидрохлорида

Еще одним химиотерапевтическим средством, которое воздействует на амёб, паразитирующих в тканях, является рассмотренный ранее хлорохин (Chloroquine).

Хлорохин назначают при амёбном абсцессе печени. Рекомендуемая суточная доза составляет 0,5. Курс лечения обычно 14 дней.

#### **Метронидазол (Metronidazol, син. Flagyl)**

Относится к производным нитроимидазола:



Является пролекарством. Это означает, что он приобретает необходимые свойства в результате метаболизма. Такая метаболическая активация возможна в анаэробных микроорганизмах. Образующиеся внутри анаэробных бактерий и чувствительных простейших, активные метаболиты оказывают повреждающее действие на ДНК, белки, мембраны, что приводит к гибели микробов.

Действует на амёб, паразитирующих как в тканях, так и в просвете кишечника. Хотя в последнем случае уступает по эффективности дилоксаниду или йодохинолу.

Используется при амёбных абсцессах печени и внекишечном амёбиазе иной локализации. Обычно применяется в сочетании с амёбицидами, действующими в просвете.

Назначают внутрь. Рекомендуемые дозы 0,75 3 раза в день в течение 10 дней. В тяжелых случаях можно вводить внутривенно, пока не станет возможным пероральное введение.

Другими показаниями к назначению метронидазола являются трихомониаз, лямблиоз, инфекции, вызванные анаэробными бактериями.

Нежелательные эффекты:

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, металлический вкус во рту, диарея, панкреатит)
- Нарушения со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, бессонница, атаксия, судороги)
- Нарушения со стороны крови (лейкопения)
- Дисульфирамоподобное действие
- Тератогенное действие.

Ф.в.: табл. по 0,25 и 0,5, 0,5% р-р для инфузий в амп. по 10 мл и флак. по 20 и 100 мл.

Для лечения амебиаза используются также антибиотики тетрациклины. Механизм противоамебного действия тетрациклинов связан с подавлением аэробной микрофлоры ЖКТ. Применяют как средство второй линии при кишечном амебиазе.

### **СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЯМБЛИОЗА**

Лямблиоз – это инвазия тонкого кишечника жгутиковыми простейшими *Giardia lamblia*. Клинические проявления могут быть разнообразными от метеоризма до синдрома мальабсорбции. Часто протекает бессимптомно.

Одна из наиболее распространенных кишечных инвазий. Передается от человека к человеку фекально-оральным путем или через загрязненные продукты или воду.

Для лечения лямблиоза используют метронидазол, фуразолидон, квинакрин.

#### **Квинакрин (Quinacrin, син. Acrichin, Mepacrine)**

Производное 9-аминоакридина.

Выпускается в виде гидрохлорида в таблетках по 0,05 и 0,1.

Назначают внутрь по 0,1 3 раза в день на протяжении 5 дней.

Обладает также противомаларийным действием. Эффективен в отношении эритроцитарных форм малярийного плазмодия. Однако в настоящее время для этих целей не используется

Нежелательное действие: оказывает нейротоксическое действие и может вызвать развитие психоза. Окрашивает мочу в желтый цвет.

#### **Метронидазол (Metronidazol, син. Flagyl)**

Рассмотрен ранее (см. Средства для лечения амебиаза).

Для лечения лямблиоза назначают внутрь в дозе 0,25 3 раза в день на протяжении 5 дней. Лучше переносится в отличие от квинакринина.

#### **Фуразолидон (Furazolidon)**

Производное нитрофурана.

Фуразолидон менее эффективен, чем любое из названных выше средств.

Назначают внутрь в дозе 0,1 4 раза в день в течение 7-10 дней.

Механизм действия в отношении лямблий точно не установлен. Наиболее вероятным является воздействие, образующихся в процессе метаболизма нитрофурана, токсичных для микроорганизмов продуктов, вызывающих повреждение ДНК.

Оказывает влияние на бактерии и трихомонады.

Нежелательные эффекты. Относительно часто появляются тошнота, рвота, анорексия. Могут иметь место аллергические реакции. Характерно дисульфирамоподобное действие.

Ф.в.: табл. по 0,05

### **СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРИХОМОНИАЗА**

Возбудителем этого заболевания является жгутиковое простейшее *Trichomonas vaginalis*.

Эти микроорганизмы обнаруживаются в мочеполовом тракте как у мужчин, так и женщин, но чаще выявляются у последних (заражены около 20% женщин репродуктивного возраста), вызывая вагинит, уретрит и возможно цистит. У мужчин трихомонады вызывают по-видимому уретрит, простатит и цистит.

Средством выбора для лечения урогенитального трихомониаза является метронидазол.

До 95% женщин излечиваются с помощью метронидазола (внутри в дозе 2,0 в один прием) при условии, что оба половых партнера лечатся одновременно. У мужчин эффективность однократного приема метронидазола неясна и его назначают по 0,5 2 раза в день в течение 7 дней.

Метронидазол может вызывать лейкопению, а также суперинфекцию дрожжеподобными грибами рода *Candida*. При совместном применении алкоголя действует токсически (дисульфирамоподобное действие). Противопоказан при беременности из-за наличия тератогенного действия.

Кроме метронидазола для лечения трихомониаза можно использовать близкий к нему по структуре и действию тинидазол (Tinidazole), а также трихомонацид (Trichomonacid).

### **Трихомоноцид (Trichomonocidum)**

Производное 6-метоксихинолина, проявляющее высокую активность в отношении трихомонад.

Используется для лечения урогенитальных инфекций, вызываемых *Trichomonas vaginalis* у женщин и мужчин.

Назначают внутрь после еды в суточной дозе 0,3, разделенной на 2-3 приема, в течение 3-5 дней, сочетая такое лечение с применением трихомонацида местно.

Н.Э.: раздражающее действие на слизистые оболочки.

Ф.в.: табл. по 0,05, суппозитории вагинальные по 0,05.

## **СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА**

Токсоплазмоз – это инфекция, вызываемая простейшим *Toxoplasma gondii*. Отличается разнообразием вариантов течения и клинических проявлений. В большинстве случаев в результате инфицирования токсоплазмами развивается бессимптомное носительство. Наиболее тяжелые формы поражений органов и систем развиваются у пациентов на фоне иммунодефицита.

Паразит встречается повсеместно. Передача паразита может осуществляться трансплацентарно, при употреблении в пищу сырого или не прошедшего достаточную кулинарную обработку мяса инфицированных животных, а также при контакте с кошками (непосредственно или через контаминированные фекалиями, предметы), в клетках кишечника которых происходит половое размножение токсоплазм.

Средством выбора для лечения токсоплазмоза является пириметамин в сочетании с сульфаниламидами. В первые два дня пириметамин назначают взрослым по 0,075-0,1, в последующем - по 50-75 мг в сутки, детям вначале в дозе 2 мг/кг, далее по 1 мг/кг.

Острый токсоплазмоз у новорожденных, беременных можно лечить стандартными дозами сульфаниламидных средств.

Сульфаниламиды (сульфадиазин, сульфадимидин) назначают взрослым по 2,0-4,0 в сутки, детям в суточной дозе 0,1 г/кг. Продолжительность курса 2–4 недели.

У ВИЧ-инфицированных больных рецидивы настолько часты, что лечение нужно продолжать неопределенно долго.

Другим больным лечение требуется только при поражении жизненно важных органов (глаза, головной мозг, сердце).

Альтернативные средства для лечения токсоплазмоза: спирамицин, клиндамицин, кларитрамицин, ко-тримаксозол.

## **СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА**

Лейшманиоз – группа заболеваний, вызываемых простейшими рода *Leishmania* и переносимых москитами рода *Phlebotomus*.

Болезнь может поражать внутренние органы, слизистые оболочки и кожу или только кожу. Риск заражения существует в основном в развивающихся странах, в том числе в южных районах бывшего СССР, средиземноморском регионе, Китае, Индии.

В медикаментозной терапии предпочтительны: соединения пятивалентной сурьмы, пентамидин, амфотерицин В.

### **Соединения пятивалентной сурьмы**

#### **Натрия стибоглюконат (Sodium stibogluconate, син. Pentostam)**

Механизм действия окончательно не установлен. По-видимому натрия стибоглюконат вмешивается в биоэнергетику паразита, ингибируя гликолиз и угнетая  $\beta$ -окисление жирных кислот и, таким образом, продукцию АТФ.

Используют как при висцеральном лейшманиозе, так и при изолированном поражении кожи.

Назначают внутримышечно или внутривенно медленно 1 раз в день: при висцеральном лейшманиозе в дозе 20 мг/кг на протяжении 20 дней, при кожном лейшманиозе – доза и продолжительность лечения вдвое меньше.

Нежелательные эффекты:

- желудочно-кишечные расстройства
- лихорадка
- сыпь
- нарушение функций печени, почек, сердца
- анемия.
- Ф.в.: 10%, 20% р-ры в амп. по 10 мл

### **Пентамидин (Pentamidine, син. Pentam 300)**

Ароматический диамидин

Механизм противолейшманиозного действия точно не установлен. В опытах *in vitro* показано, что пентамидин нарушает синтез ДНК и РНК, блокируя транспортные механизмы для переноса в клетку аденина.

Эффективен в отношении лейшманий, трипаносом, пневмоцист, бластомицетов.

При лейшманиозе используется в качестве альтернативы натрия стибоглюконату.

Терапевтические дозы составляют 2-4 мг/кг внутримышечно ежедневно или через день, 15 инъекций на курс.

Н.Э.: болезненность, изъязвление, абсцессы в месте инъекции, мегалобластная анемия, тромбоцитопения, панкреатит, нарушение функции почек и ЦНС. Возможен смертельный исход от гипотензии, гипогликемии или аритмии.

Ф.в.: порошок во флак. по 0,3

### **Амфотерицин В (Amphotericin B)**

Рассмотрен ранее.

При лейшманиозе назначают внутривенно медленно каждый день или через день в дозе 0,25 мг/кг до достижения суммарной дозы 30 мг/кг. Лечение проводят в условиях стационара.

## **ПРОТИВОЭКТОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые используются для лечения инфекций, вызываемых паразитическими насекомыми.

К ним относятся перметрин и бензилбензоат.

### **Перметрин (Permetrin)**

Производное диметилциклопропанкарбоновой кислоты.

Перметрин нарушает функции натриевых каналов мембран нервных клеток, блокирует синаптическую передачу и угнетает нервную систему насекомых, что приводит к инсектицидному действию.

Проявляет активность в отношении вшей, блох, клещей, в том числе чесоточного, и других эктопаразитов семейства членистоногих. Угнетает развитие и вызывает гибель половозрелых особей, а также их личинок и гнид.

Используют для лечения головного и лобкового педикулеза, а также чесотки (инфекции чесоточными клещами *Sarcoptes scabiei*).

Применяют местно в виде аппликаций. После накожной аппликации абсорбируется не более 2% вещества. После попадания в системный кровоток перметрин подвергается метаболизму с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой.

Нежелательные эффекты: зуд, ощущение жжения, онемения в месте аппликации, аллергические реакции (сыпь, крапивница).

Перметрин не следует применять при беременности, а также при аллергических реакциях к пиретроидам, хризантемам (содержат пиретрины – вещества, близкие по структуре к перметрину).

Ф.в.: 1% шампунь во флак. по 100 мл, 1% крем во флак по 60 мл, 0,5% раствор во флак. по 60 мл, 5% раствор-концентрат для приготовления эмульсии в амп. по 2 и 6 мл, 0,7% аэрозоль.

### **Бензилбензоат (Benzyl benzoate)**

Фенилметилловый эфир бензойной кислоты.

Используется местно для нанесения на кожу.

Будучи липофильным веществом, бензилбензоат хорошо диффундирует в глублежащие слои эпидермиса, проникает через хитиновый покров и накапливается в организме чесоточных клещей, паразитирующих в эпидермисе и вызывает их гибель. В системный кровоток не всасывается.

Оказывает влияние на половозрелых особей и личинок чесоточного клеща. На яйца не действует.

Применяют при чесотке. Обрабатывают всю кожу. Причем лечить следует всех больных в очаге одновременно, а их белье, одежду, соприкосавшиеся с пораженной кожей подвергают дезинфекции.

Нежелательные эффекты: ощущения жжения и раздражение кожи.

Ф.в.: 20% эмульсия во флак. по 50, 10,150 и 200 мл, 10 и 20% мазь в тубах по 25,0, 30,0, 40,0 и 50,0, 10% и 20% гель в тубах по 30,0 и 50,0, 25% крем в тубах по 80,0.

## **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА**

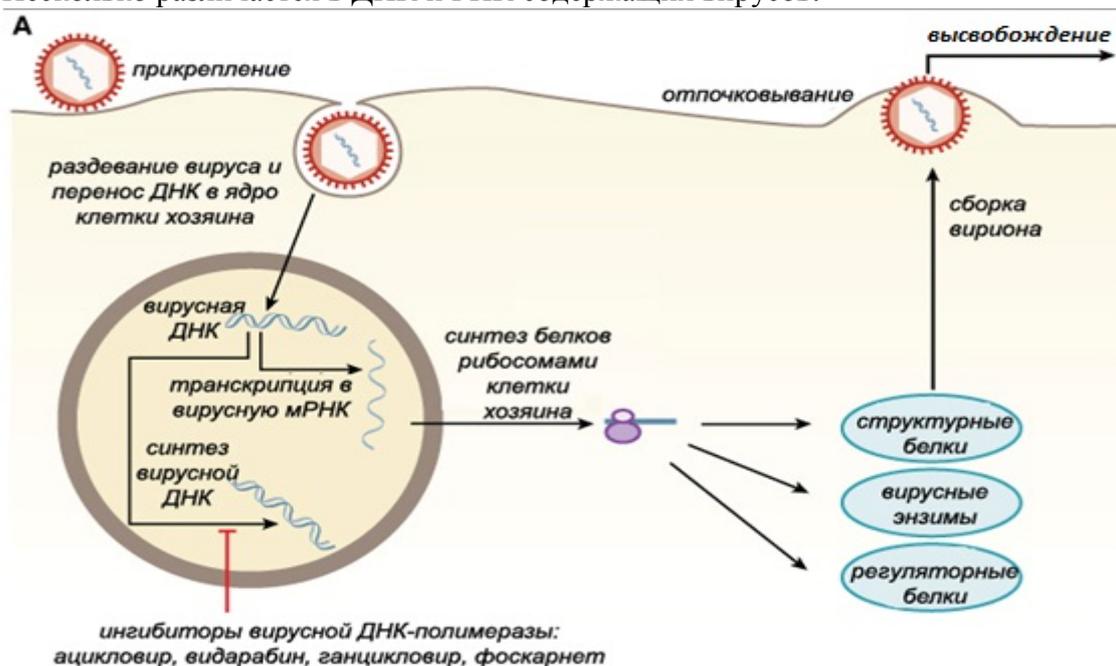
Это лекарственные средства, которые используются для лечения или, реже, профилактики вирусных инфекций.

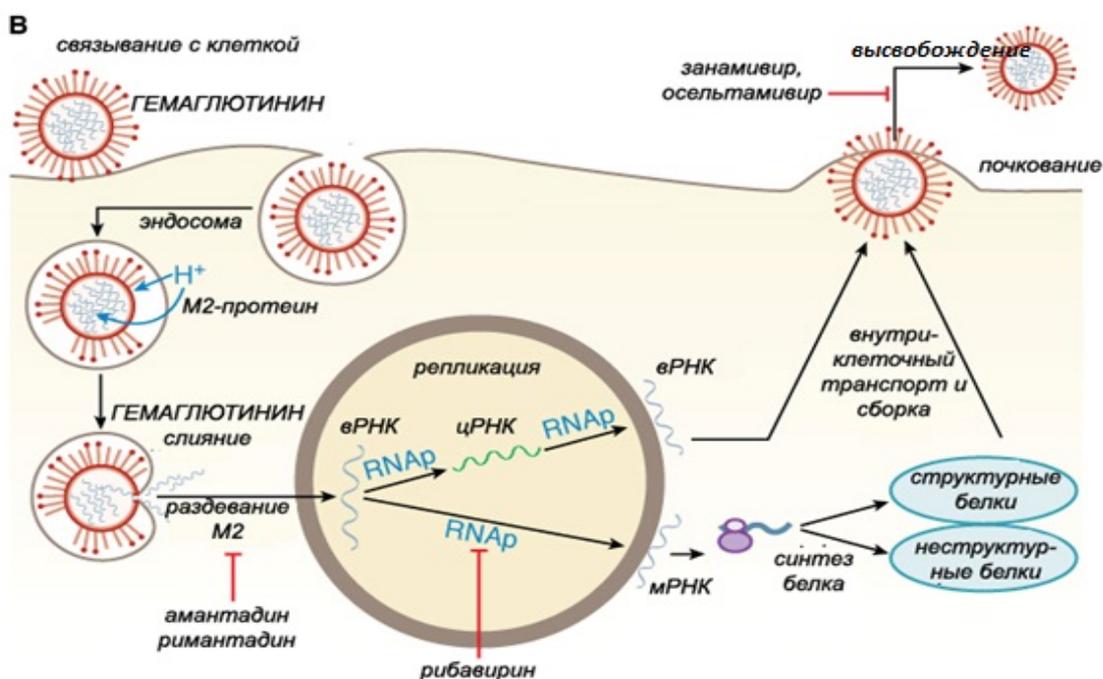
Вирусные инфекции являются следствием размножения или репликации вирусов в организме.

Вирусная репликация включает следующие этапы:

- адсорбция и проникновение вируса в подходящую клетку хозяина
- высвобождение вирусной нуклеиновой кислоты
- синтез ранних регуляторных белков, например, полимеразы нуклеиновых кислот
- синтез РНК и ДНК
- синтез поздних (структурных) белков вируса
- сборка вирусных частиц
- высвобождение вирусов из клетки.

Несколько различается в ДНК и РНК содержащих вирусов:





Противовирусные средства потенциально могут действовать на любой из перечисленных выше этапов.

Классификация

1. Средства, влияющие на абсорбцию и проникновение вирусов в клетку (амантадин, римантадин)
2. Средства, влияющие на синтез нуклеиновых кислот:
  - аналоги нуклеозидов (ацикловир, фамцикловир, рибавирин, идоксуридин, зидовудин, диданозин)
  - фоскарнет
3. Средства, подавляющие синтез поздних вирусных белков или ингибиторы протеазы ретровирусов (индинавир, заквинавир), метисазон
4. Средства, влияющие на сборку и выход вирионов (рифампин)
5. Лекарственные средства интерферонов и индукторы интерфероногенеза.

Однако, как показывает опыт преподавания, более целесообразно рассматривать фармакологические свойства противовирусных средств с учетом особенностей их клинического применения.

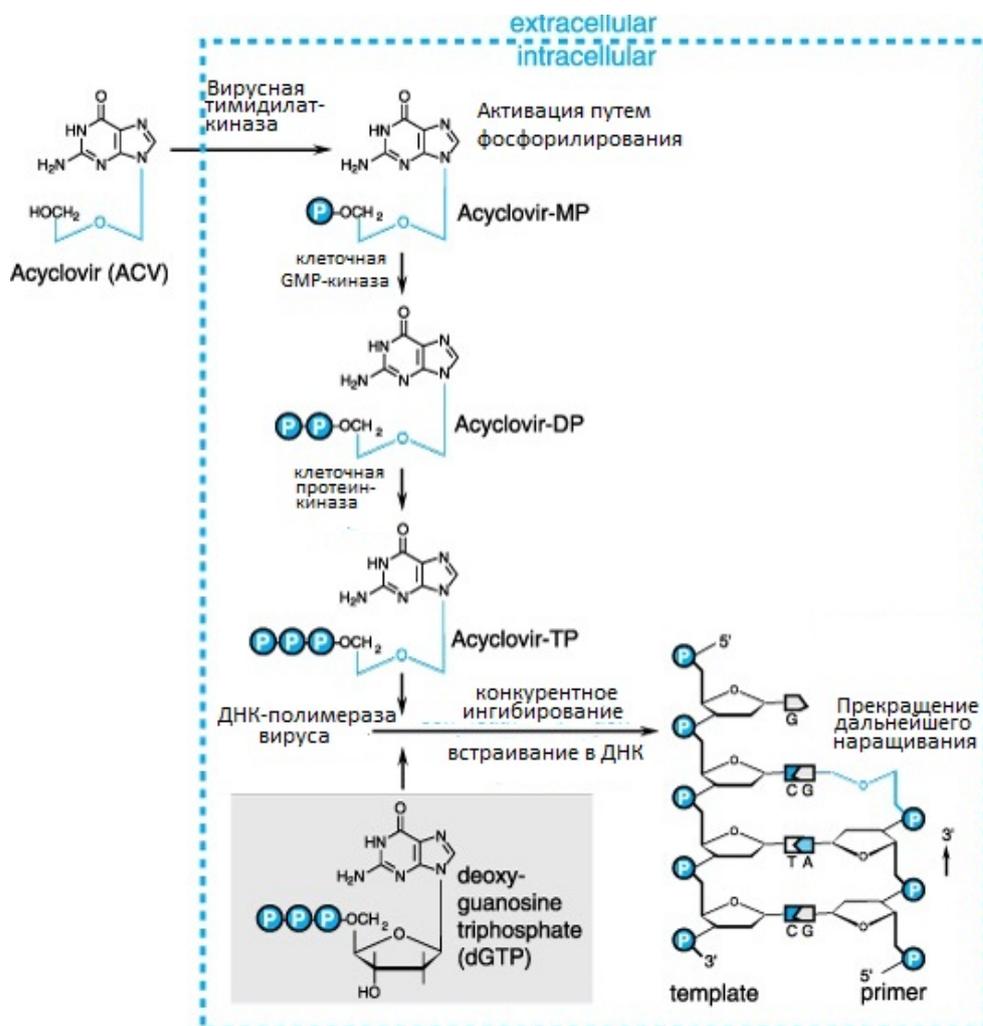
### Противогерпетические средства

К противогерпетическим противовирусным средствам относят аналоги нуклеозидов ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир, идоксуридин, а также отличающийся от них по структуре и механизму действия фоскарнет.

#### Ацикловир (Aciclovir, син. Zovirax)

Синтетический нуклеозид. Ациклическое производное гуанозина.

Проникает в инфицированные вирусами клетки, где, под влиянием вирусной тимидинкиназы, превращается вначале в ацикловир монофосфат, а затем, с участием соответствующих ферментов клетки-хозяина, в ди- и трифосфат. Ацикловир трифосфат является структурным аналогом и конкурентным антагонистом дезоксигуанозин-трифосфата. Он связывается с вирусной ДНК-полимеразой и ингибирует ее функции. Кроме этого, непосредственно встраиваясь в полинуклеотидную последовательность ДНК, ацикловир трифосфат вызывает прекращение ее дальнейшего синтеза, так как у него отсутствует гидроксил, соответствующий таковому в позиции 3' дезоксигуанозин трифосфата, необходимый для образования эфирной связи с фосфатом очередного нуклеотида. (Рис)



В совокупности это приводит к угнетению синтеза вирусной ДНК и, следовательно, репликации вируса.

Из-за того, что ацикловир нуждается в вирусной киназе для первого этапа фосфорилирования, он избирательно активируется и накапливается в виде трифосфата только в инфицированных клетках.

Спектр активности. Ацикловир проявляет активность в отношении вирусов простого герпеса I и II типа и опоясывающего герпеса (VZV), а также активен *in vitro* против вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса.

Применяют для лечения герпетической инфекции.

Назначают внутрь, обычно по 0,2 5 раз в день или по 0,4 3 раза в день, в тяжелых случаях (при герпетическом энцефалите) – внутривенно по 5-10 мг/кг каждые 8 часов.

Местное лечение менее эффективно.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, головная боль. При внутривенном введении возможно возникновение почечной недостаточности, неврологические нарушения (тремор, делирий).

Ф.в.: таблетки 0,2, 0,4 и 0,8, 4% суспензия для приема внутрь во флак. по 60, 80, 100 и 125 мл, порошок для инъекций во флак. по 0,125, 0,25 и 0,5, 5% мазь и крем в тубах по 2,0, 3,0, 5,0, 10,0, 3% глазная мазь в тубах по 4,5.

### **Валацикловир (Valacyclovir, син. Valtrex)**

Представляет собой валиновый эфир ацикловира, исходно неактивное соединение (пролекарство), которое в организме превращается в ацикловир, определяющий его противовирусное действие. Имеет более высокую биодоступность при приеме внутрь, что обеспечивает создание в 3-5 раз более высоких концентраций ацикловира в крови.

Назначают внутрь по 1,0 2 раза в день на протяжении 5 дней при рецидивирующем генитальном герпесе и по 1,0 3 раза в день на протяжении 7 дней при локализованной инфекции опоясывающего герпеса.

Ф.в.: табл. 0,5.

### **Пенцикловир (Penciclovir, син. Vectavir)**

Ациклический аналог гуанозина, близкий по структуре и противовирусному действию к ацикловиру.

В клетках, инфицированных вирусами простого или опоясывающего герпеса, подвергается фосфорилированию. Образующийся пенцикловир трифосфат является конкурентным ингибитором вирусной ДНК-полимеразы. По активности в отношении ДНК-полимеразы уступает ацикловиру, однако его концентрация в клетках выше и сохраняется дольше.

Активен в отношении вирусов простого и опоясывающего герпеса.

Применяют в основном местно, так как при приеме внутрь его биодоступность не превышает 5%. Наносят на пораженные участки каждые 2 часа.

Н.Э.: in vitro в высоких концентрациях выявлено мутагенное действие.

Ф.в.: 1% крем в тубах по 2,0 и 5,0.

### **Фамцикловир (Famciclovir, син. Famvir, Famtrex)**

Пролекарство. В организме превращается в пенцикловир, который и определяет его противовирусные свойства.

По сравнению с пенцикловиром имеет более высокую биодоступность при приеме внутрь (65-77%), а также более длительный период полувыведения.

Назначают внутрь при опоясывающем герпесе по 0,25 3 раза в день в течение 7 дней, при первичном генитальном герпесе по 0,25 3 раза в день в течение 5 дней, при рецидивах генитального герпеса по 0,25 2 раза в день.

Н.Э.: головная боль, диарея, тошнота. В исследованиях на животных при длительном применении выявлено канцерогенное действие и нарушение функций половых желез у самцов.

Ф.в.: табл. по 0,125, 0,25 и 0,5

### **Идоксуридин (Idoxuridine, син. Iduviran, Oftan-Idu)**

5-йодо 2'-дезоксуридина. Йодированный аналог тимидина.

В клетках подвергается фосфорилированию и превращается в активные метаболиты: моно-, ди- и трифосфатные производные.

В отличие от ацикловира, для активации идоксуридина не требуется вирусной тимидин киназы. В связи с чем его действие в отношении вирусов менее избирательное.

Полагают, что фосфорилированные производные угнетают активность ферментов, необходимых для синтеза вирусной ДНК, а также, встраиваясь в полинуклеотидную последовательность ДНК, делают ее более чувствительной к повреждающим воздействиям и вызывают ее распад.

Проявляет активность в отношении вирусов простого герпеса. Но, так как идоксуридин действует менее избирательно по сравнению с другими аналогами нуклеозидов, он более токсичен и используется только местно в глазной практике (закапывают по 2 капли каждый час днем и каждые 2 часа ночью на протяжении не более 3 недель).

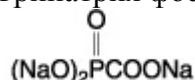
К действию идоксуридина у вирусов быстро развивается устойчивость.

Н.Э.: боль, резь в глазах, воспаление и отек конъюнктивы.

Ф.в.: 0,1% капли глазные во флак. по 10 мл.

### **Фоскарнет (Foscarnet, син. Foscavir)**

Тринатрия фосфоформат:



Неорганический аналог пирофосфата.

Проникает в клетки, взаимодействует с участками связывания пирофосфата на вирусной полимеразе и ингибирует отщепление пирофосфата от дезоксирибонуклеотид трифосфата и таким образом, ингибирует синтез вирусной ДНК.

Проявляет активность в отношении вирусов герпеса и цитомегаловируса.

Избирательность действия обусловлена тем, что сродство к ДНК-полимеразе вирусов у фоскарнета в 100 раз превышает сродство к аналогичному ферменту клеток человека.

Применяется для лечения ацикловиростойчивой герпетической инфекции, а также цитомегаловирусного ретинита.

Назначают путем внутривенных инфузий, так как при приеме внутрь всасывается плохо, в дозах 40-60 мг/кг 3 раза в сутки, а также местно.

Н.Э.: нефротоксическое действие, гипокальциемия и обусловленные ею парестезии, аритмии, судороги, а также расстройства со стороны ЦНС, реже анемия, лейкопения, нарушения функции печени.

Ф.в: раствор для инфузий 24 мг/1 мл, крем 3,13% в тубах по 3,0.

### **Противоцитомегаловирусные средства**

Инфекции, вызываемые цитомегаловирусом являются частой причиной тяжелых осложнений (ретиниты, пневмонии, колиты и др.) у лиц с иммунодефицитными состояниями, в том числе при СПИДе, после трансплантации органов, при химиотерапии онкозаболеваний.

К основным противовирусным средствам, которые используются для лечения цитомегаловирусной инфекции относят ганцикловир, валганцикловир и фоскарнет.

#### **Ганцикловир (Ganciclovir, син. Cymeven)**

Ациклический аналог гуанозина.

Близок по структуре к ацикловиру (отличается наличием дополнительной гидроксиметильной группы в ациклической боковой цепи) и сходен с ним по механизму противовирусного действия.

В клетках, инфицированных герпесвирусами, превращается в ганцикловир трифосфат, являющийся структурным аналогом и конкурентным антагонистом дезоксирибонуклеотид трифосфата. Ганцикловир трифосфат связывается с вирусной ДНК-полимеразой и ингибирует ее функции, что вызывает угнетение синтеза вирусной ДНК и, как следствие, торможение репликации вирусов. Внутриклеточная концентрация ганцикловир трифосфата десятикратно превышает таковую ацикловиру трифосфата и сохраняется дольше ( $T^{1/2}$  элиминации из клетки превышает 24 часа), с чем связывают более высокую активность ганцикловира в отношении цитомегаловирусов.

Проявляет активность в отношении всех герпес-вирусов, однако клиническое значение имеет его активность против цитомегаловируса.

Показан прежде всего для лечения цитомегаловирусного ретинита у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД (назначают в/в в дозе 5 мг/кг) и для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации внутренних органов (в/в и внутрь)/

При приеме внутрь биодоступность не превышает 6-9%. При введении в вену создает высокие концентрации во внутриглазной жидкости. Выводится из организма на 90% в неизменном виде почками и при почечной недостаточности может кумулировать.

Н.Э.: основным является миелосупрессия, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией, нейротоксичность (головная боль, поведенческие нарушения, судороги, кома), связанные с внутривенной инфузией флебиты, азотемия, лихорадка, тошнота, рвота, эозинофилия. В экспериментах на животных - тератогенное действие, эмбриотоксичность, необратимое нарушение репродуктивных функций и миелосупрессия в дозах, сравнимых с применяемыми в клинике.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,5, капс. по 0,5.

#### **Валганцикловир (Valganciclovir)**

Валиновый эфир ганцикловира. Лучше всасывается и имеет более высокую биодоступность (около 61%) по сравнению с ним. Пролекарство. В организме превращается в ганциловир, который и определяет его противовирусные свойства.

Применяется по тем же показаниям, что и ганциловир.

Назначается внутрь по 0,9 каждые 12 часа для индукции ремиссии и 1 раз в сутки для поддерживающей терапии.

Ф.в.: табл. по 0,45.

### **Фоскарнет (Foscarnet)**

Рассмотрен ранее (см. выше). Применяется для лечения цитомегаловирусных инфекций как альтернатива ганцикловиру. Назначается путем внутривенной инфузии в дозе 60 мг/кг каждые 8 часов в течение 2-3 недель.

### **Противогриппозные противовирусные средства**

Противовирусные средства, эффективные при инфекции, вызванной вирусом гриппа, можно разделить на следующие группы:

- Блокаторы M<sub>2</sub>-каналов - римантадин, амантадин
- Ингибиторы нейраминидазы - осельтамивир, занамивир
- Разные средства - арбидол

### **Амантадин (Amantadine, син. Symmetrel, Midantan)**

1-аминоадамантина гидрохлорид. Циклический амин.

Ингибирует высвобождение вирусной нуклеиновой кислоты. Высвобождение вирусной РНК вирусов гриппа А зависит от активности специального мембранного белка вируса M<sub>2</sub>. Этот белок функционирует как протонная помпа, позволяя ионам водорода проникать внутрь вириона, что вызывает кислотную диссоциацию комплекса РНК-белка и РНК высвобождается в клетку. Амантадин связывается и ингибирует белок M<sub>2</sub> и препятствует таким образом репликации вирусов гриппа А<sub>2</sub>.

Используется для профилактики и лечения гриппа А<sub>2</sub>, при невозможности или неэффективности вакцинации.

Назначают внутрь. Рекомендуются дозы составляют 0,2 в сутки. Амантадин хорошо всасывается. Проникает в большинство тканей и биологические жидкости, в том числе назальный секрет. Элиминируется почками в неизменном виде и при почечной недостаточности кумулирует.

Н.Э.: диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота), неврологические нарушения (нервозность, головная боль, ослабление внимания, галлюцинации, судорожные припадки), аритмии, тератогенное действие.

Ф.в.: капсулы, таблетки по 0,1.

### **Римантадин (Rimantadine, син. Flumadine)**

α-метил производное амантидина.

Близок по структуре и действию с амантидином. Отличается лучшей переносимостью. Реже вызывает неврологические расстройства и в меньшей степени кумулирует при нарушении выделительной функции почек, так как элиминируется, подвергаясь метаболизму.

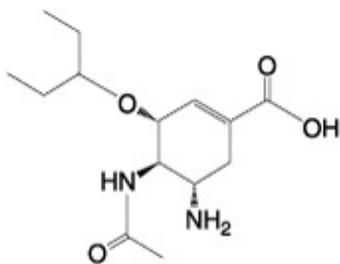
Применяется для профилактики и лечения гриппа А<sub>2</sub>, при невозможности или неэффективности вакцинации.

Назначают внутрь, обычно в дозе 0,2 в сутки в течение 5 дней с лечебными целями и не менее 2 недель - с профилактическими.

Н.Э.: диспепсические расстройства, депрессия, сонливость, тремор, повышенная возбудимость, сыпь.

Ф.в.: таблетки 0,05 и 0,1, 1% сироп сироп во флак. по 57, 227 и 454 мл.

### **Осельтамивир (Oseltamivir, син. Tamiflu)**



Избирательно действующий ингибитор нейроаминидазы вируса гриппа.

Нейроаминидаза представляет собой белок-фермент, обеспечивающий проникновение вирусов в клетки-мишени слизистой оболочки дыхательных путей, а также выход вирионов из инфицированных клеток. Угнетение нейроаминидазы, таким образом, тормозит распространение вируса и его репликацию в организме.

Применяют для лечения и профилактики гриппа типа А и В.

Назначают внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 0,075 каждые 12 часов в течение 5 дней с лечебными целями и по 0,075 один раз в день на протяжении 4-6 недель - с профилактическими.

Осельтамивир хорошо всасывается из ЖКТ. В печени превращается в активный метаболит осельтамивира карбоксилат. Проникает в большинство тканей и биологические жидкости. Создает высокие концентрации в слизистой оболочке носа, трахеи, бронхах. Экскретируется в мочу, период полувыведения около 6-10 часов.

Переносится хорошо.

Н.Э.: тошнота, реже рвота, головная боль, головокружение, бессонница, заложенность носа.

Ф.в.: капс. по 0,075.

#### **Занамивир (Zanamivir, син. Relenza)**

По действию близок к осельтамивиру.

Применяют для лечения и профилактики гриппа, типа А и В.

Назначают в виде ингаляций по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней с лечебными целями и в той же дозе 1 раз в сутки на протяжении 10 дней - с профилактическими целями.

Н.Э.: возможен бронхоспазм, кашель, одышка.

Ф.в.: порошок для ингаляций по 0,005.

#### **Арбидол (Arbidolum)**

Производное индола. Разработан в бывшем СССР.

Механизм действия окончательно не установлен. Полагают, что арбидол препятствует связыванию вируса с клеточными мембранами.

Проявляет активность при гриппе типа А и В.

Назначают внутрь с лечебными целями взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 каждые 6 часов в течение 5 дней, с профилактическими - по 0,2 1 раз в сутки на протяжении 10-14 дней.

Всасывается хорошо. Частично подвергается метаболизму в печени. Экскретируется с калом. Период полуэлиминации около 17 часов.

Н.Э.: сыпь, крапивница.

Ф.в.: табл. по 0,1 и капс. по 0,05 и 0,1.

### **Неселективные противовирусные средства**

#### **Рибавирин (Ribavirin, син. Virasol)**

Подобно ацикловиру является синтетическим нуклеозидом и действует сходно с ним.

В клетках превращается в соответствующие моно-, ди- и трифосфаты. Рибавирин монофосфат вмешивается в синтез гуанозин трифосфата, что приводит к его дефициту в клетке и таким образом, нарушению синтеза нуклеиновых кислот вирусов. Рибавирин трифосфат ингибирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу)

некоторых РНК-содержащих вирусов. В итоге угнетается репликация как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов.

Спектр активности. Рибавирин проявляет активность в отношении вирусов гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициального вируса, гепаднавирусов, вируса простого герпеса.

Применение. Основное клиническое значение имеет активность в отношении респираторно-синтициального вируса и вируса, вызывающего гепатит С. Хотя может быть использован и для лечения других вирусных инфекций, вызванных чувствительными вирусами: гриппа, герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, кори, ветряной оспы, геморрагической лихорадки Ласса.

Назначают в виде ингаляций, внутрь и местно.

Биодоступность при приеме внутрь около 45%. При ингаляционном применении в значительных количествах накапливается в слизистой оболочке трахеи, бронхов и легких, концентрации в которых превышают таковые в крови. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с мочой. Скорость элиминации зависит от пути введения. При приеме внутрь  $T_{1/2}$  27-36 часов, при ингаляционном применении - 72-80 часов.

Нежелательные эффекты: раздражение слизистой оболочки носоглотки, бронхов, конъюнктивы, бронхоспазм, остановка дыхания, угнетение кроветворения, тошнота, боли в животе.

Ф.в.: таблетки и капсулы по 0,2, порошок для приготовления аэрозоля во флак. по 6,0, 7,5% крем в тубах по 5,0, 15,0 и 30,0

### **Интерфероны**

Интерфероны представляют собой низкомолекулярные гликопротеиновые цитокины, продуцируемые клетками хозяевами в ответ на вирусную инфекцию, а также под влиянием некоторых других индукторов интерфероногенеза.

В качестве противовирусных средств наиболее широко используются рекомбинантные альфа-интерфероны. В зависимости от содержания аминокислот различают альфа2а- и альфа2б-интерфероны. Оба представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа2-интерферона.

В последние годы разработаны так называемые пегилированные интерфероны, получаемые путем присоединения к молекуле интерферона полиэтиленгликоля. В настоящее время для клинического применения доступны два лекарственных средства пегилированных интерферонов: пег-интерферон-альфа2а (Пегасис) и пег-интерферон-альфа2б (Пег-Инtron).

Лейкоцитарные и лимфобластные интерфероны в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных интерферонов вирусами, передающимися через кровь. (Страчунский Л.С., 2007 г.)

Механизм действия. Интерфероны связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток, что сопровождается индукцией синтеза в клетке эффекторных белков, обеспечивающих противовирусное действие. Полагают, что интерферон-индуцированные белки тормозят репликацию вирусов, оказывая непосредственное влияние на различных ее этапах, а также опосредованное, модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

Альфа-интерфероны не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Однако основное клиническое значение имеет их активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ и вводятся в организм только парентерально: подкожно или внутримышечно. При этом их биодоступность составляет

около 80%. В организме подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени в печени. Период полувыведения для рекомбинантных интерферонов составляет 2-4 часа, для пегилированных - 40 часов.

Нежелательные эффекты

- Ранние (возникающие на первой неделе лечения)
  - гриппоподобный синдром (лихорадка, боли в мышцах, глазных яблоках)
- Поздние, развивающиеся на 2-6 неделе
  - Со стороны крови: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз
  - Нарушения функций ЦНС: сонливость, заторможенность, депрессия, суицидальное поведение, судороги
  - Периферическая нервная система: парестезии, зуд, тремор,
  - Сердечно-сосудистая система: нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия, кардиомиопатия
  - Система дыхания: кашель, одышка, пневмония, апноэ, отек легких
  - Желудочно-кишечные нарушения: потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, диарея
  - Печень: повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, выпадение волос, кожная сыпь.
  - Эндокринная система: аутоиммунный тиреоидит
  - Другие : гиперлипидемия, алопеция, сыпь.

### **Реаферон (Reaferon)**

Рекомбинантный альфа 2 интерферон, продуцируемый псевдомонадами, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого лейкоцитарного альфа 2 интерферона.

Связывается со специфическими клеточными рецепторами и стимулирует синтез более 20 белков, которые обеспечивают противовирусное действие: нарушают проникновение вирусов в клетки, высвобождение вирусной нуклеиновой кислоты, синтез мРНК, трансляцию вирусных белков и сборку вирусных частиц. Усиливают также иммунный ответ на вирусную инфекцию. В итоге нарушается репликация вирусных частиц в клетках.

Будучи белком разрушается в ЖКТ, в связи с чем в организм вводится парентерально. Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей, в том числе проходит через ГЭБ. Катаболизируется в печени и почках.

Применяется для лечения угрожающих жизни вирусных инфекциях, а также опухолевых заболеваний.

Из-за выработки антител активность реаферона может снижаться.

Н.Э.: гриппоподобный синдром, угнетение кроветворения, нейротоксическое действие, нарушение функций щитовидной железы, кардиотоксическое действие, алопеция, нефротоксичность, гепатит, угнетение микросомальных ферментов.

Ф.в.: ампулы 3 000 000 МЕ.

### **Интрон А (Intron A)**

Рекомбинантный интерферон альфа 2β. Идентичен человеческому лейкоцитарному альфа 2β интерферону.

Близок по свойствам с интерфероном альфа 2 и оказывает фармакологическое действие сходное с ним. Обладает противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью.

Используется для лечения угрожающих жизни вирусных инфекций.

Назначают парентерально: под кожу или внутривенно.

Ф.в.: порошок во флаконах по 1 000 000 МЕ, 10 000 000 МЕ.

### **Антиретровирусные средства**

Относятся противовирусные средства, применяемые для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Выделяют 4 класса антиретровирусных лекарственных средств:

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
- Ингибиторы протеазы ВИЧ
- Ингибиторы слияния

Антиретровирусные средства используются для лечения ВИЧ-инфекции, а также с профилактическими целями для предупреждения перинатальной ВИЧ-инфекции, химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных и химиопрофилактики парентерального заражения ВИЧ.

При этом следует иметь в виду, что применение антиретровирусных средств не излечивает от СПИДа и не предупреждает инфицирование ВИЧ, но способствует уменьшению размножения вируса и защищает иммунную систему от повреждения. Это приводит к более медленному развитию нарушений, характерных для СПИДа.

### **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ**

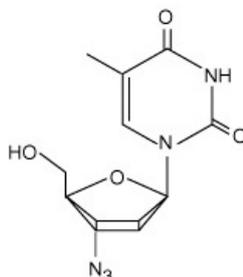
Все антиретровирусные средства, относящиеся к этому классу, являются структурными аналогами природных нуклеозидов (тимидина, аденина, цитидина или гуанина) и, превращаясь в инфицированных клетках в соответствующие трифосфаты, связываются и ингибируют обратную транскриптазу – фермент, катализирующий образование провирусной ДНК на матрице РНК ретровирусов.

В качестве антиретровирусных лекарственных средств используются:

- аналоги тимидина - зидовудин, ставудин
- аналоги цитидина - ламивудин
- аналоги аденина - диданозин
- аналоги гуанина – абакавир

### **Зидовудин (Zidovudine, син. Retrovir, Azidotimidine, AZT)**

Синтетический нуклеозид. Аналог дезокситимидина:

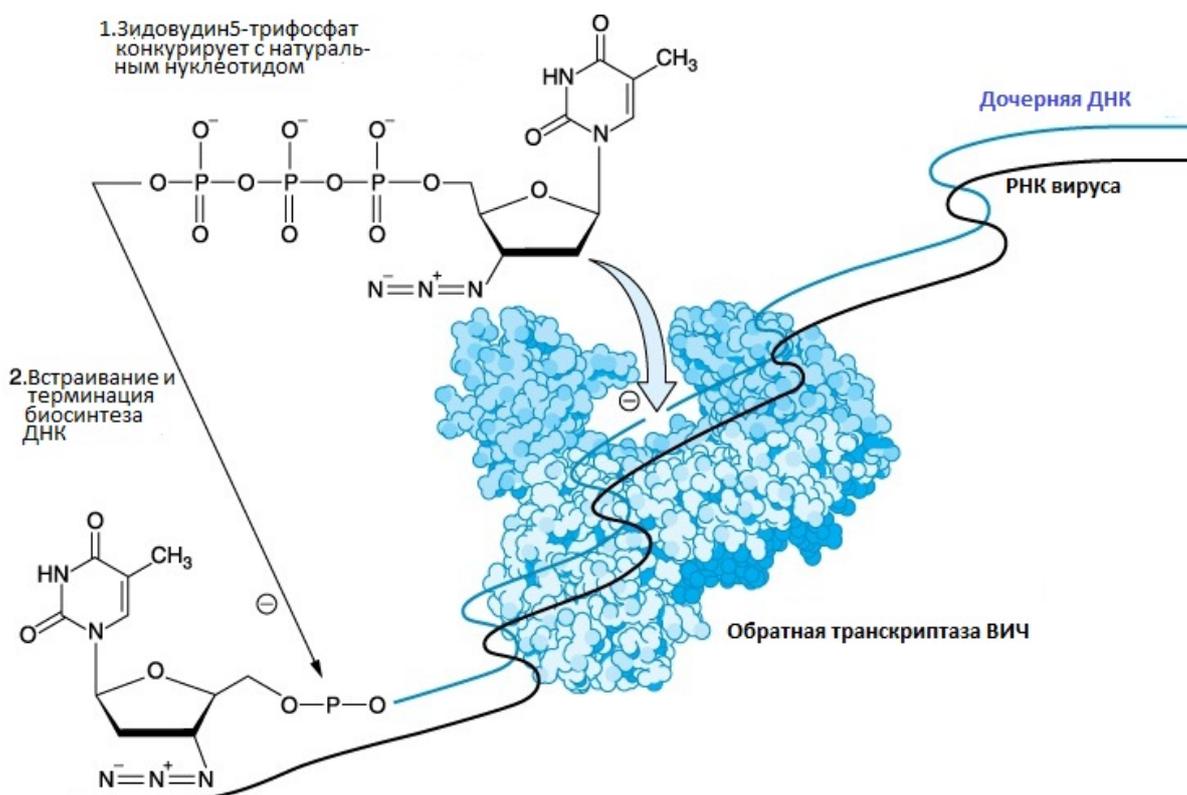


Проникает в клетки, где подвергается фосфорилированию с участие клеточных киназ и превращается в соответствующий трифосфат. Это соединение является структурным аналогом и конкурентным антагонистом дезокситимидин трифосфата и связывается и ингибирует фермент обратную транскриптазу, катализирующий образование провирусной ДНК на матрице РНК ретровирусов. Кроме того, азидотимидин-трифосфат, встраиваясь во время транскрипции вирусной РНК в ДНК вместо трифосфатной формы тимидина, приводит к прекращению дальнейшего наращивания полинуклеотидной последовательности так как зидовудин не имеет необходимых для успешного синтеза ДНК 3'ОН групп. В совокупности подавляется синтез провирусной ДНК, что приводит к блокаде репликации ретровирусов.

Спектр активности. Зидовудин проявляет активность в отношении вирусов иммунодефицита человека ВИЧ 1 и 2, человеческого Т клеточного лимфотропного вируса, а также слабую активность против вируса Эпштейна-Барр.

Применяется для лечения и профилактики ВИЧ.

Назначают внутрь, а также внутривенно. Дозирование индивидуально: при приеме внутрь дозы могут составлять 100 мг 2-5 раз в день, при введении в вену - 1-2 мг/кг каждые 4 часа.



При монотерапии к зидовудину быстро развивается резистентность.

Нежелательные эффекты: угнетение кроветворения, диспепсические расстройства, головная боль, бессонница, холестатический гепатит, миопатия, нарушения психики, тремор.

Ф.в.: капсулы 0,1, 0,2, 0,25, 1% сироп для приема внутрь во флак. по 200 мл, 1% раствор для приема внутрь во флак. по 200 мл, 1% и 2% растворы для инфузии в амп. по 20 мл.

### **Ставудин (Stavudin, син. Zerit)**

Также является аналогом тимидина.

В клетках фосфорилируется до ставудина трифосфата, который подавляет активность обратной транскриптазы ретровирусов.

По активности в отношении ВИЧ сопоставим с зидовудином и используется вместо его в составе комбинированной терапии ВИЧ-инфекции.

Назначают внутрь по 0,03-0,04 каждые 12 часов.

Из нежелательных эффектов наиболее характерно периферическая полинейропатия.

Ф.в.: капс. 0,015, 0,02, 0,03 и 0,04.

### **Ламивудин (Lamivudin, син. Lamivir)**

Синтетический аналог дезоксицитидина. Фосфорилируясь в клетках, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, а также ДНК полимеразу вируса гепатита В (HBV). Может встраиваться вместо естественного дезоксицитидин трифосфата в ДНК и блокировать ее дальнейший синтез.

Используется в комбинации с другими антиретровирусными средствами, в том числе с азидотимидином, для лечения ВИЧ-инфекции, а также может применяться при хроническом гепатите В.

Назначают внутрь по 0,015-0,03 в зависимости от массы тела, каждые 12 часов.

Н.Э.: нейтропения, тромбоцитопения, периферические нейропатии, диспепсические нарушения, нарушение функций печени, бессонница, кашель.

Ф.в.: табл. по 0,1, 0,15, 0,5% и 1% растворы для приема внутрь во флак. по 240 мл.

### **Диданозин (Didanozine, син. Videx)**

Является синтетическим аналогом дезоксиаденозина. В клетках метаболизируется с участием клеточных ферментов и превращается в активную форму диданозин трифосфат. Последний ингибирует вирусную репликацию, конкурентно ингибируя

обратную транскриптазу ретровирусов и вызывая терминацию синтеза провирусной ДНК.

Спектр активности. Диданозин активен в отношении вирусов ВИЧ 1 и 2, включая штаммы, устойчивые к зидовудину, хотя по активности уступает зидовудину.

Диданозин хуже всасывается при приеме внутрь, так как кислотонеустойчив, но в меньшей степени угнетает гемопоэтическую активность красного костного мозга и лимфопоэз, а также не противопоказан, в отличие от зидовудина, больным с нарушением функций печени.

Применяется для лечения ВИЧ инфекции при неэффективности или непереносимости зидовудина.

Назначают внутрь в дозе 0,125 – 0,375 1-2 раза в день в зависимости от массы тела.

Н.Э.: периферические полиневриты, панкреатит, диарея, сыпь, головная боль, бессонница, судороги, поражения сетчатки глаз, нарушения функций печени, кардиотоксическое действие.

Ф.в.: таблетки для жевания и приготовления суспензии для приема внутрь по 0,025, 0,05, 0,1 и 0,15, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках по 0,1, 0,167, 0,25 и 0,375 или флак. по 2,0 и 4,0.

### **Абакавир (Abacavir, син. Ziagen)**

Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, являющийся синтетическим аналогом гуанина.

Применяется исключительно в комплексной терапии ВИЧ-инфекции (зидовудин+ламивудин+абакавир, ламивудин+абакавир)

Назначают внутрь по 0,3 2 раза в день.

Из побочных эффектов отмечают диспепсические нарушения, нарушение функций печени, панкреатит.

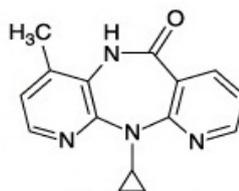
Ф.в.: табл. по 0,3.

### **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы**

К ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ относятся невирапин, эфавиренз и делавердин.

### **Невирапин (Nevirapine, син. Viramune)**

Гетероциклическое соединение, производное дипиридодиазепина:



В отличие от аналогов нуклеозидов ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, непосредственно взаимодействуя с ней, без предварительного фосфорилирования в клетках.

Более активен, как считают, по сравнению с азидотимидином в отношении ВИЧ-1, но не вызывает подавления ВИЧ-2.

Применяется в комплексной терапии ВИЧ-1 инфекции ( в сочетании с двумя, реже одним, нуклеозидными ингибиторами).

Назначают внутрь по 0,2 1-2 раза в день

Н.Э.: сыпь, лихорадка, тошнота, головная боль, нарушение функций печени.

Ф.в.: табл. 0,2, 1% суспензия во флак. по 240 мл.

### **Эфавиренз (Efavirenz, син. Stocrin)**

Так же является прямым ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1, используемый в комплексной терапии ВИЧ-инфекции.

Назначают внутрь по 0,6 1 раз в день в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Из побочных эффектов наиболее характерны головная боль, сыпь и психотические нарушения.

Ф.в.: капс. по 0,05, 0,1 и 0,2.

### **Делавердин (Delaverdine, син. Rescriptor)**

Ф.в.: табл. по 0,1.

Назначают внутрь по 0,1 каждые 8 часов.

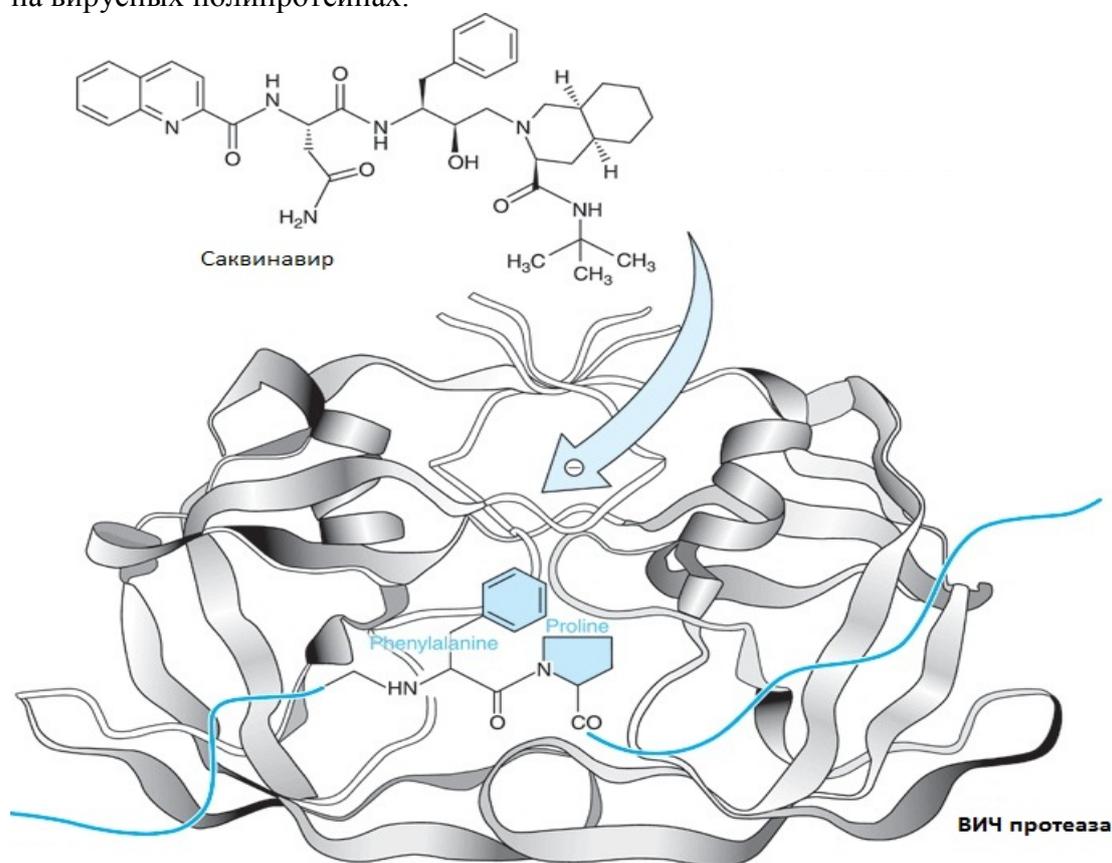
### **Ингибиторы протеазы ВИЧ**

Протеаза ВИЧ - фермент, который необходим для протеолиза полипротеиновых предшественников белков вируса на отдельные белки: прежде всего структурные, входящие в состав вирусного капсида, а также некоторые ферменты. Угнетение активности ВИЧ- протеазы вызывает формирование вирусных частиц, неспособных к инфицированию других клеток.

### **Саквинавир (Saquinavir, син. Invirase)**

Первое лекарственное средство из группы ингибиторов протеазы ВИЧ внедренных в клиническую практику в 1995 г.

Синтетический пептид. Предположительно аналог участков связывания ВИЧ-протеазы на вирусных полипротеинах.



Взаимодействует с ВИЧ-протеазой и подавляет активность этого фермента. В результате не происходит гидролиза провирусных белков и нарушается образование полноценных вирусных частиц.

Применяется для лечения ВИЧ-инфекции. При монотерапии к саквинавиру в течение нескольких месяцев развивается резистентность, в связи с чем более целесообразным признано его применение, как и других ингибиторов протеазы ВИЧ, в составе комбинированной терапии. (Действующие рекомендации предлагают использовать ингибиторы протеазы в комбинации с двумя ингибиторами обратной транскриптазы нуклеозидной природы или нуклеозидным и нуклеозидным).

Назначают внутрь. Рекомендуемые дозы 0,6 каждые 8 часов.

Н.Э.: желудочно-кишечные расстройства, ринит, астения, головная боль, парестезии, головокружение, сыпь, а также нежелательные лекарственные взаимодействия, обусловленные подавлением активности микросомальных ферментов печени.

Ф.в.: капсулы по 0,2.

#### **Индинавир (Indinavir, син. Crixivan)**

Так же как и саквинавир является специфическим ингибитором ВИЧ-протеазы.

Связывается с активным центром этого фермента и подавляет его активность. В результате не происходит гидролиза провирусных белков и нарушается сборка полноценных вирусных частиц.

Применяется в комплексной терапии ВИЧ-инфекции ( в сочетании с двумя, или одним нуклеозидным и одним нуклеотидным , ингибиторами обратной транскриптазы).

Назначают внутрь. Рекомендуются дозы 0,8 каждые 8 часов.

Н.Э.: наиболее характерны гипербилирубинемия, образование мочевых конкрементов, возможны также тромбоцитопения, диспепсические расстройства. Сходно с саквинавиром ингибирует активность микросомальных ферментов печени (СYP3A4), что может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям.

Ф.в.: капс. по 0,2 и 0,4.

#### **Ритонавир (Ritonavir, син. Norvir)**

По механизму действия не отличается от ингибиторов протеазы ВИЧ, рассмотренных выше.

Применяется в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и относится по-видимому к одному из наиболее широко используемых в клинической практике ингибиторов ВИЧ-протеазы. Полагают, что ритонавир усиливает действие других антиретровирусных средств, повышая их концентрацию, возможно за счет замедления их метаболизма. Для монотерапии практически не используется.

Назначают внутрь по 0,3-0,6 каждые 12 часов.

Н.Э.: диспепсические расстройства, нарушение сна, астения, депрессия, повышение уровня холестерина, гипергликемия, гиперурикемия, повышение активности печеночных трансаминаз, лейкопения.

Ф.в.: капс. по 0,1.

#### **Дарунавир (Darunavir)**

Ингибитор протеазы ВИЧ второго поколения. Не содержит в структуре молекул пептидных последовательностей. Проявляет активность в отношении штаммов ВИЧ, резистентных к действию других ингибиторов протеазы.

Применяется только в комбинации с ритонавиром. Назначают внутрь по 0,8 каждые 8 часов.

Из побочных эффектов наиболее частыми являются тошнота, диарея, головная боль, ринит, возможны также периферическая полинейропатия, сонливость, психотические нарушения, кожная сыпь и метаболические нарушения сходные с таковыми ритонавира.

Ф.в.: табл. по 0,3.

#### **Ингибиторы слияния**

##### **Энфувиртид (Enfuvirtid)**

Антиретровирусное средство пептидной природы

Ингибирует специфический гликопротеиновый рецептор gp 41 и блокирует тем самым проникновение ВИЧ-1 внутрь CD4+ клеток.

Проявляет активность в отношении ВИЧ-1.

Применяется в комплексной терапии ВИЧ-инфекции, вызванной резистентными штаммами ВИЧ-1

Назначают подкожно по 0,09 каждые 12 часов. В организме подвергается метаболизму, образующиеся аминокислоты утилизируются обычным путем. Период полувыведения около 4 часов.

Н.Э.: боль, покраснение, зуд, асептический инфильтрат в месте инъекции, головная боль, периферическая полинейропатия, нарушение вкуса, астения, депрессия, тремор, кашель, мышечные боли, артралгия, диспепсические расстройства, панкреатит, повышение активности трансаминаз, эозинофилия.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,108.

## ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Это лекарственные средства, предназначенные для лечения глистных инвазий. Обычно их используют для эрадикации (полного обезвреживания) или хотя бы для уменьшения общего числа паразитов в желудочно-кишечном тракте или тканях организма. Большинство антигельминтных средств, которые используются в настоящее время проявляют активность в отношении определенных видов паразитов, в связи с чем, прежде чем их назначать, следует выявить и идентифицировать самого гельминта, или его яйца, или личинки в фекалиях, моче, крови, поте или тканях хозяина.

Классификация

1. Средства, применяемые для лечения нематодозов (пиперазин, пирантел, мебендазол, альбендазол, левамизол, диэтилкарбамазин)
2. Средства, применяемые для лечения цестодозов (никлозамид)
3. Средства, применяемые для лечения трематодозов (празиквантел).

### Пиперазин (Piperazine)

Диэтилендиамин.

Пиперазин и его соли оказывают противоглистное действие на различные виды нематод, особенно аскарид (*Ascaris lumbricoides*) и остриц (*Enterobius vermicularis*).

Он блокирует проведение возбуждения в нервно-мышечных синапсах гельминтов. Пиперазин связывается и активирует ГАМК-рецепторы на постсинаптической мембране и вызывает ее гиперполяризацию и препятствует таким образом деполяризующему действию на нее медиатора ацетилхолина, что приводит к параличу мускулатуры гельминтов. Они утрачивают способность к активным движениям и с содержимым кишечника выводятся из организма.

Используется при аскаридозе. Назначают внутрь 2 дня подряд по 2 раза в день за 1 час или через час после еды взрослым в дозе 2,0 на прием.

При энтеробиозе (инвазии острицами) применяют в тех же дозах 5 дней подряд и при необходимости повторно через 7 дней.

Пиперазин легко всасывается из ЖКТ и может вызвать появление нежелательных эффектов: тошноту, боли в животе, головные боли, мышечную слабость, тремор.

При почечной недостаточности – кумулирует.

Ф.в.: табл. по 0,2 и 0,5, 5% раствор для приема внутрь во флак. по 100 мл.

### Пирантел (Pyrantel, син. Combantrin, Nemocid)

Производное тетрагидропиримидина.

Так же как и пиперазин оказывает противоглистное действие на различные виды нематод. Действует только на гельминтов, паразитирующих в просвете ЖКТ.

Пирантел усиливает высвобождение медиатора ацетилхолина из нервных окончаний, а также, ингибируя холинэстеразу, замедляет его инактивацию. Чрезмерное накопление ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах вызывает спастический паралич мускулатуры гельминтов, что лишает их возможности сопротивляться перистальтическому току содержимого кишечника и они пассивно выводятся из ЖКТ.

Эффективен при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе, некаторозе и, в меньшей степени, при трихоцефалезе.

Токсичность низкая, так как плохо всасывается из ЖКТ.

В связи с высокой эффективностью и низкой токсичностью его широко применяют при лечении энтеробиоза у детей. Назначают в дозе 10 мг/кг однократно, после завтрака.

Таблетку следует разжевать и запить водой. Такой же режим дозирования при аскаридозе. В остальных случаях назначают повторно в течение 3 дней подряд.

Н.Э.: тошнота, рвота, понос, головные боли, головокружение.

Ф.в.: табл. по 0,25 в виде памоата и 5% суспензии для приема внутрь во флаконах по 15 мл в виде эмбоната.

### **Мебендазол (Mebendazole, син. Vermox)**

Производное бензимидазола.

Действует на различные виды гельминтов, паразитирующих преимущественно в ЖКТ.

Высокоэффективен при аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе и некаторозе. Активен против взрослых и личиночных форм нематод, вызывающих перечисленные заболевания, а также оказывает овоцидное действие.

Мебендазол взаимодействует с белком микротрубочек тубулином и ингибирует его полимеризацию и нарушает таким образом структуру и функции микротубулярной системы клеток гельминтов. Это, как полагают, вызывает нарушение утилизации в организме гельминтов глюкозы, что в конечном итоге приводит к нарушению энергообеспечения мышечных сокращений, обездвиживанию и гибели паразитов.

Применяют внутрь по 0,1, при энтеробиозе – однократно, при других нематодозах – 2 раза в день на протяжении 3 дней.

Мебендазол может быть использован при трихинеллезе, а также, как альтернатива никлосамиду, при тениозе и эхинококкозе.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головные боли, головокружение, аллергические реакции. При длительном применении в больших дозах при трихинеллезе – зуд, сыпь, нейтропения, мышечные боли, лихорадка, нарушение функции печени и почек, алопеция, агранулоцитоз.

Ф.в.: табл. по 0,1.

### **Альбендазол (Albendazole, син. Zental)**

Сходен по структуре и действию с мебендазолом. Так же как и мебендазол действует на различные виды гельминтов: остриц, аскарид, власоглава, стронгилид, некатора, анкилостом. Отличается высокой активностью в отношении некатора и анкилостом, а также действием на личиночные формы свиного цепня эхинококка.

Альбендазол блокирует захват глюкозы взрослыми паразитами и их личинками, истощает запасы в их клетках гликогена и угнетает образование АТФ и вызывает обездвиживание и гибель гельминтов и их личинок.

Применяют при аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе и некаторозе однократно в дозе 0,4 внутрь; при стронгилоидозе и некаторозе - по 0,4 2 раза в день на протяжении 7-14 дней.

Альбендазол является средством выбора для лечения цистециркоза, вызванного личиночной формой свиного цепня (*Taenia solium*) и собачьего ленточного червя (*Echinococcus granulosus*). Назначают в суточной дозе 10 мг/кг в течение 28 дней. Курс повторяют 3-4 раза.

Н.Э.: при применении для краткосрочной терапии кишечных гельминтозов боли в животе, диарея, тошнота, головные боли. При длительном использовании возможно нарушение функций печени, холестаза, желтуха, лихорадка, слабость, алопеция, лейкопения, тромбоцитопения.

Альбендазол, также как и мебендазол, не следует применять у беременных, в связи с выявленным в опытах на животных тератогенным действием.

Ф.в.: табл. по 0,2.

### **Левамизол (Levamisole, син. Decaris)**

Производное имидазотиазола.

Действует главным образом на нематод. Особенно эффективен при аскаридозе. Лечебный эффект отмечен также при некаторозе, стронгилоидозе, анкилостомидозе.

Механизм антигельминтного действия связывают с ингибированием сукцинатдегидрогеназы (фумаратредуктазы), в связи с чем блокируется образование АТФ в клетках гельминтов.

Назначают при гельминтозах однократно в дозе 0,15 перед сном, при необходимости повторно через неделю.

Левамизол обладает также иммуностимулирующим действием. Он усиливает Т-клеточный ответ, активируя Т-лимфоциты, стимулируя их пролиферацию, повышает фагоцитарную функцию макрофагов/моноцитов и нейтрофилов и используется в связи с этим при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях, а также, вместе с фторурацилом, для лечения рака толстой кишки.

Н.Э.: диспепсические расстройства, панкреатит, нейротоксическое действие, мышечная слабость, нарушение функции почек, аллергические реакции, угнетение кроветворения, дисульфирамоподобное действие.

Ф.в.: табл. по 0,05 и 0,15.

#### **Диэтилкарбамазин (Diethylcarbamazine, син. Ditrazin)**

Производное пиперазина, предложенное в 1948 году для лечения филяриатозов - системных инвазий круглыми гельминтами, паразитирующими главным образом в лимфатической системе.

Проявляет высокую активность в отношении личиночных форм (микрофилярий) *Wuchereria bancrofti*, *Brugia Malaya*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*.

Активность связывают с изменением мембран микрофилярий, что делает их более доступными для фагоцитов, а также с нарушением функций нервно-мышечной системы гельминтов.

Назначают внутрь по 0,1-0,4 в сутки в течение 10-28 дней.

Н.Э.: зуд кожи, кожные высыпания, отеки, кашель, эозинофильные инфильтраты, лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки, при онхоцеркозе возможно обострение воспалительного процесса в глазах с ослаблением или потерей зрения.

Ф.в.: табл. по 0,05 и 0,1 в виде цитрата.

#### **Празиквантел (Praziquantel, син. Azinox, Biltricide)**

Производное изохинолинпиразина.

Активен в отношении цестод и трематод и не действует на нематод.

Празиквантел повышает проницаемость клеточных мембран для ионов  $Ca^{2+}$ . Усиление входа кальция вызывает генерализованное сокращение мускулатуры, переходящее в стойкий паралич, что мешает гельминтам удерживаться в местах паразитирования (в кишечнике – для плоских червей, или в лимфатических и кровеносных сосудах – для трематод). При более высоких концентрациях празиквантела повреждения мембран становятся таковыми, что вызывает гибель паразитов.

Применяют для лечения трематодозов: шистосомоза (поражает лимфатические сосуды), описторхоза и клонорхоза (паразитирует в печени), а также цестодозов (тениаринхоза, тениоза, дифиллоботриоза, гименолепидоза).

При трематодозах назначают в дозе 20-25 мг/кг, при цестодозах – 10 мг/кг внутрь. Таблетки следует принимать после еды с водой, глотая не разжевывая, так как из-за неприятного вкуса может возникать рвота. При повторном применении в течение того же дня интервал между приемами должен быть не менее 4 часов и не более 6 часов.

Н.Э.: головные боли, головокружения, слабость, тошнота, рвота, понос, зуд, сыпь, боли в суставах, мышечные боли, лихорадка, нарушения функций печени.

Ф.в.: таблетки покрытые оболочкой по 0,6.

#### **Никлозамид (Niclosamide, син. Phenasal)**

Дихлорнитросалициламид.

Активен в отношении цестод. Из нематод к никлозамиду чувствительны анкилостомы (острицы). Действует только на взрослых паразитов. Яйца остаются жизнеспособными.

Никлозамид подавляет анаэробное фосфорилирование АДФ в митохондриях гельминтов, что приводит к их гибели. Сколекс и сегменты могут затем подвергаться перевариванию. Применяют при тениаринхозе (инвазии бычьим или невооруженным цепнем), дифиллоботриозе (инвазии широким лентецом) и гименолепидозе (инвазии карликовым цепнем). При тениозе из-за риска цистециркоза, не используется.

Назначают внутрь в дозе 2,0 утром на пустой желудок. Таблетки следует разжевать и проглотить с водой. Через 2 часа можно принимать пищу. Прием слабительных для удаления паразита только при запорах.

Никлозамид может быть использован при трематодозах кишечника, как альтернатива празиквантелу.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, головные боли, сыпь, зуд перианальной области, что может быть связано с абсорбцией продуктов распада гельминта, дисульфирамоподобное действие.

Ф.в.: табл. по 0,25.

### **АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Антисептические и дезинфицирующие средства - это группа противомикробных средств, которые предназначены для воздействия на микроорганизмы, локализованные как на самом человеке (коже, слизистых оболочках, раневых поверхностях и т.п.), так и в окружающей его среде, например для обеззараживания предметов ухода за больными, медицинских инструментов, аппаратуры, помещений, посуды, выделений и т.п.

Данная группа противомикробных средств включает вещества, не обладающие в отличие от химиотерапевтических средств, избирательным токсическим действием на микроорганизмы,

По химической структуре антисептические и дезинфицирующие средства относятся к следующим группам:

Детергенты

- четвертичные аммониевые соединения (цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид)
- бигуаниды (хлоргексидин)

Производные нитрофурана (нитрофурал)

Фенольные соединения (фенол, трикрезол, резорцин)

Галогенсодержащие соединения (раствор йода спиртовой, йодофоры, хлорамин В, пантоцид, натрия гипохлорит)

Соединения металлов

Окислители (перекись водорода, калия перманганат)

Спирты (спирт этиловый)

Альдегиды (формальдегид, глютаральдегид)

Кислоты (борная кислота, салициловая кислота)

Красители (бриллиантовый зеленый, этакридина лактат)

**Цетилпиридиния хлорид (Cetylpyridinium chloride)**

Четвертичное аммониевое соединение.

Относится к группе катионных детергентов. Связывается с мембранами микробных клеток и вызывает их разрушение. Денатурирует белки, в том числе ферменты, что в конечном итоге приводит к остановке роста и гибели чувствительных микроорганизмов. Проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, липофильных вирусов. Ингибирует прорастание спор. На микобактерии не действует. Адсорбируется белками крови, органическими волокнами, что может привести к снижению его концентрации в растворе и ослабить антимикробные свойства. Инактивируется анионными детергентами, в том числе обычными мылами, а также ионами кальция, магния, железа, алюминия.

Используется для обработки рук медперсонала при подготовке к медицинским манипуляциям, а также для лечения инфекций полости рта и глотки в виде 0,05% растворов.

Н.Э.: раздражающее действие, аллергические реакции, дисбиоз (усиление роста синегнойной палочки)

Ф.в. флаконы по 400 мл.

### **Бензалкония хлорид (Benzalconium chloride, син. Zephiran)**

По структуре, механизму действия сходен с цетилпиридиния хлоридом и применяется по тем же показаниям что и последний.

Используется в виде растворов 1 : 750

Ф.в.: 17% и 50% растворы - концентраты.

### **Хлоргексидин (Chlorhexidine, Hibitan)**

Хлорсодержащее производное бигуанида.

Обладает выраженной поверхностной активностью и оказывает антимикробное действие сходное с таковым четвертичных аммониевых соединений. Прочно связывается с мембранами микробных клеток, вызывает их разрушение, а также денатурирует белки, в том числе ферменты, что приводит к остановке роста и гибели чувствительных микроорганизмов. Проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибков и вирусов. Ингибирует прорастание спор. На микобактерии не действует. Антимикробные свойства, в отличие от предыдущих средств не ослабляется в присутствии крови и органических материалов, но могут быть полностью нейтрализованы анионными детергентами и другими поверхностно активными веществами.

Не растворим в воде и используется в виде биглюконата в качестве антисептика и дезинфицирующего средства.

Применяют:

- для обработки операционного поля и рук медперсонала при подготовке к медицинским манипуляциям (0,5% спиртовой раствор или 1-4% водные растворы)
- для обработки ран (0,05% раствор)
- стерилизации (0,5% спиртовой раствор) и хранения (0,05% водный раствор) медицинских инструментов
- лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта (0,2% раствор, 1% зубной гель, чипы)
- для дезинфекции помещений, предметов ухода за больными и т.п. (0,1% раствор)

Н.Э.: раздражающее действие, аллергические реакции, нейротоксичность.

Ф.в.: раствор-концентрат 20% 0,5, 3 и 5 литров, зубной гель 1%, чипы 2,5 мг/чип, комбинированные средства.

### **Нитрофурал (Nitrofurural, син. Furacilin)**

Производное нитрофурана.

Действует подобно другим нитрофуранам. Проникает в микробные клетки, где нитрогруппа подвергается восстановлению. Образующиеся промежуточные высоко реакционноспособные соединения оказывают повреждающее воздействие на ДНК и другие макромолекулы, что сопровождается гибелью чувствительных микроорганизмов. Проявляет активность в отношении большинства грамотрицательных бактерий кишечной группы, грамположительных кокков, некоторых анаэробов, грибков рода *Candida*, простейших (лямблий, трихомонад).

Используется в качестве антисептического средства.

Применяют:

- для обработки инфицированных ран, ожогов, язв, промывания полостей тела (в виде 0,02% водных растворов)
- лечения отитов (спиртовой раствор 1 : 1500)

- лечения дизентерии (внутри по 0,1 4 раза в день в течение 5 дней).

Н.Э.: аллергические реакции, диспепсические расстройства, дерматит, нейротоксическое действие.

Ф.в.: таблетки 0,1 для приема внутрь, таблетки 0,02 для приготовления растворов, мазь 0,02% водный раствор и 0,067% спиртовой раствор во флак. по 10 мл, 0,2% мазь в тубах по 25,0.

### **Фенол чистый (Phenolum purum, син. Acidi carbolicum)**

Ароматическое соединение.

Вызывает повреждение клеточной стенки и мембран. Осаждает белки и инактивирует ферменты микробных клеток, что приводит к гибели чувствительных микроорганизмов. Проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе микобактерий, грибов, липофильных вирусов. Ингибирует прорастание спор. Антимикробное действие ослабляется в присутствии крови и органических материалов. Оказывает выраженное повреждающее действие на кожу и слизистые оболочки и используется только в качестве дезинфицирующего средства.

Применяют:

- для дезинфекции предметов ухода, инструментов, белья, выделений (в виде 3-5% растворов)
- консервирования лекарств, сыворотки т.п. (0,5–1% растворы)

Ф.в.: порошок, готовые растворы 3%, 5% в глицерине, 2% мазь, комбинированные средства.

### **Трикрезол (Tricresolum)**

Смесь орто-, мета- и паракрезолов, получаемых при перегонке каменноугольного дегтя. Представляет собой жидкость с характерным запахом.

Используется как дезинфицирующее средство вместо фенола. Несколько уступает последнему по активности в отношении грамотрицательных и кислотоустойчивых бактерий.

Применяется в виде 2% водных растворов.

### **Резорцин (Resorcinum)**

Метадиоксибензол.

Используется как антисептическое и раздражающее средство при кожных заболеваниях.

Применяют в виде 2-5% водных и спиртовых растворов, а также 5, 10 и 20% мазей.

Ф.в.: порошок.

### **Ртуть дихлорид (Mercury dichloride, син. Hydrargyri dichloridum)**

В низких концентрациях блокирует сульфгидрильные группы ферментов микробных клеток. В более высоких концентрациях денатурирует белки, что вызывает остановку роста и гибель микроорганизмов.

В связи с высокой токсичностью для макроорганизмов и наличием более эффективных средств, в настоящее время широкого применения не имеет.

Используется для дезинфекции белья, предметов ухода за больными.

Применяют в виде 0,1–0,2% растворов.

Ф.в.: порошок, таблетки 0,5 и 1,0.

### **Ртуть амидохлорид (Mercuri amidochloride, син. Hydrargyri album)**

Применяют как антисептическое и противовоспалительное средство при заболеваниях кожи.

Используется в виде 10% мази.

Ф.в.: мазь 10%.

### **Ртуть окись желтая (Mercury oxyde, син. Hydrargyri oxydum)**

Используется в виде 2% мази, которую готовят ex tempore, при инфекционных заболеваниях глаз и кожи.

### **Тимеросал (Thimerosal)**

Единственное средство ртути, которое сохраняет свое значение как антимикробное средство. В виде 0,001 – 0,004% эксципиента используется для консервации вакцин, антитоксинов и иммунных сывороток.

#### **Серебра нитрат (Silver nitrate, син. Argenti nitras)**

Также представляет в большей степени исторический интерес. Обладает бактерицидным действием. Ранее использовали для профилактики гонококковой инфекции глаз у новорожденных (2% растворы). В настоящее время для этих целей применяют 30% раствор сульфацила натрия (сульфацила натрия).

В небольших концентрациях (0,05%-2%) серебра нитрат оказывает вяжущее действие, в более высоких (3–10%) – прижигающее, в расчете на что может быть использован при заболеваниях кожи.

#### **Сульфадiazин серебра (Sulfadiazine Silver, син. Sulfarginum)**

Медленно высвобождает ионы серебра, подавляющие рост микробов.

Используется для профилактики инфекций ожоговых поверхностей.

Ф.в.: 1% мазь в тубах по 50,0 и 180,0.

#### **Натрия гипохлорит (Sodium hypochlorite)**

NaOCl

Неорганическое соединение хлора.

Отличается крайней нестабильностью. В растворах быстро разлагается с высвобождением хлора. Хлор окисляет различные биологические субстраты микробной клетки, что приводит к развитию антимикробного эффекта.

Проявляет активность в отношении бактерий, в том числе микобактерий туберкулеза, их спор, вирусов, грибков, простейших, прионов.

Используется в качестве дезинфицирующего средства для обработки помещений.

Так как антимикробное действие хлора ослабляется в присутствии крови, фекалий и других материалов, содержащих белки, обрабатываемые поверхности должны быть предварительно вымыты.

Н.Э.: раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, коррозия металлических поверхностей, разрушение и обесцвечивание тканей, резкий запах, низкая стабильность, при контакте с формальдегидом – образуется канцерогенное вещество бис-хлорметил.

Ф.в.: порошок.

#### **Хлорамин В (Chloramine B)**

Органическое соединение хлора.

Отличается более высокой стабильностью. В связи с чем разлагается медленнее и растворы более длительно сохраняют свои антимикробные свойства, по сравнению с гипохлоритом.

Применяют для обеззараживания неметаллических инструментов (1–5% растворы), для обработки рук (0,25–0,5% растворы), лечения инфицированных ран (1,5–2% растворы).

Ф.в.: порошок.

#### **Раствор йода спиртовой (Solutio Iodi spirituosa, син. Tinctura Iodine 5%)**

Оказывает бактерицидное и спороцидное действие. Активен в отношении грибков, простейших и липофильных вирусов.

Используется при первичной обработке ран, мелких ссадин, царапин и т.п.

Оказывает выраженное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки.

Ф.в.: 5% спиртовой раствор.

#### **Йодиол (Iodinolum)**

Йодофор. Комплексное соединение йода и поливинилового спирта.

Действующим началом йодиола является молекулярный йод. Поливиниловый спирт замедляет выделение йода и удлиняет его взаимодействие с тканями организма, уменьшает также раздражающее действие йода на ткани.

Используется в качестве антисептического средства.

Применяется в виде 1% раствора для аппликаций на инфицированные раны, ожоговые и язвенные поверхности, а также для промываний в ЛОР практике.

Н.Э.: йодизм (насморк, кашель, боли в суставах, кожная сыпь).

Ф.в.: флаконы по 100 мл.

### **Йодонат (Iodonat)**

Йодофор. Комплексное соединение йода и ПАВ. Антимикробное действие оказывают оба компонента йодоната. Йод действует как окислитель, ПАВ – как детергент.

Используется в качестве антисептического средства.

Применяют в виде 1% раствора для обработки операционного поля как заменитель спиртового раствора йода.

Ф.в.: флаконы по 1 и 2 литра.

### **Йодовидон (Iodovidon)**

Комплекс йода с поливинилпирролидоном.

Применяют для лечения ран и ожогов.

Ф.в.: 1% раствор во флаконах по 1 литру.

### **Раствор перекиси водорода концентрированный (Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata)**

Содержит 28%–31% перекиси водорода. При соприкосновении с тканями перекись водорода под влиянием каталазы расщепляется с выделением молекулярного кислорода и образованием пены:  $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \uparrow$ . Антисептическое действие связано главным образом с механическим очищением ран, полостей, свищевых ходов.

Используется в качестве антисептического средства при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, лечении гнойных ран (в разведении), а также для дезинфекции, стерилизации и предстерилизационной очистки инструментов.

### **Раствор перекиси водорода разведенный (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta)**

Содержит 3% перекиси водорода.

Применяют по тем же показаниям: в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего средства для промываний и полосканий при стоматите, ангине, гинекологических заболеваниях и т.п.

Перекись водорода не пахнет, быстро разлагается во внешней среде на нетоксичные продукты, не вызывает аллергии, но вместе с тем малостабильна, оказывает выраженное местнораздражающее действие, имеет низкую (в сравнении с другими антисептическими средствами) бактерицидную активность. С целью снижения токсичности, повышения антимикробной активности и стабильности на основе перекиси созданы комбинированные средства. Наиболее удобны для практического применения твердые формы перекисных соединений: пероксикарбонат натрия – персоль, пероксигидрат карбамида – гидроперит, пероксоборат натрия.

### **Калия перманганат (Kalii permanganas, син. Potassium permanganate)**

$\text{KMnO}_4$

При взаимодействии с органическими веществами разлагается с выделением атомарного кислорода, который вызывает окисление различных биологических субстратов, что приводит в том числе к антимикробному действию.

Проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, липофильных вирусов. Оказывает также дезодорирующее и вяжущее действие.

Используется в качестве антисептического средства.

Применяют при ожогах, для промывания ран (0,1–0,5% растворы), для полоскания полости рта (0,01–0,1% растворы), для спринцеваний, промывания желудка (0,02–0,1% растворы).

Ф.в.: порошок.

### **Спирт этиловый (Spiritus aethylicus, син. Ethanol)**

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Вызывает денатурацию белков микробных клеток.

Проявляет активность в отношении вегетативных форм бактерий, в том числе микобактерий, грибов, липофильных вирусов.

Оптимум бактерицидных концентраций 60 – 90% (объемных). Действие развивается быстро.

Недостатки: не убивает споры, не проникает в органические материалы, содержащие белки, не активен в отношении гидрофильных вирусов и быстрое прекращение действия из-за высокой летучести.

Этанол горюч и должен с осторожностью использоваться (подождать пока не испарится) при электрокоагуляции, лазерной хирургии и других электропроцедурах.

Этанол повреждает роговицу глаза, поэтому все инструменты и тонометры при применении в глазной практике должны быть сухими.

Используется в качестве антисептического и дезинфицирующего средства.

Применяют:

- для обработки рук и операционного поля (70%)
- дезинфекции инструментов (70–95%)
- как раздражающее средство (70–40%)
- пеногашения при отеке легких (ингаляционно)
- Отравлении метанолом (внутривенно 5–10% раствор 40 мл).

### **Формальдегид (Formaldehyde)**

Обладает широким спектром антимикробного действия, которое, как полагают, связано с алкилированием белков и нуклеиновых кислот.

Активен в отношении бактерий, спор, грибов, вирусов.

Активность снижается в присутствии органических материалов и повышается при растворении в 70% этаноле.

Он не вызывает коррозии металлов, не повреждает пластик и резину

Используется в качестве дезинфицирующего и антисептического средства.

Применяют для дезинфекции инструментов другого оборудования, а также стоматологических препаратов (0,5% растворы), консервации вакцин, бальзаминировании тканей (4%), а также назначают при повышенной потливости (0,5–1%), спринцеваний (1 : 2000).

Н.Э. неприятный резкий запах, раздражающее действие на слизистые оболочки, канцерогенное действие.

Ф.в.: в виде раствора содержащего 36,5–37,5% формальдегида (формалин).

### **Глютаральдегид (Glutaraldehyde)**

Является диальдегидом.

Наиболее часто используется в виде 2% раствора, Для активации необходимо довести pH раствора до 7,4–8,5.

Активированные растворы проявляют бактерицидное, спороцидное, фунгицидное и вирусцидное действие. По спороцидному действию превосходит формальдегид. Однако в отношении микобактерий менее активен.

Активированные растворы сохраняют свою активность в течение 14 дней, после чего, вследствие полимеризации глютаральдегида, активность снижается.

### **Борная кислота (Boric acid)**

Коагулирует белки, в том числе ферменты микробных клеток, что вызывает остановку роста микроорганизмов.

Хорошо абсорбируется через неповрежденную кожу и раневую поверхность, слизистые оболочки ЖКТ. Выводится медленно и при повторном применении может кумулировать.

Используется в качестве антисептического средства.

Применяют в офтальмологии (2% водный раствор), в дерматологии (3% водный и 0,5–3% спиртовой или 10% раствор в глицерине), при остром и хроническом отите (спиртовые растворы), педикулезе (5% мазь).

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, гипотония, угнетение ЦНС, нарушение функции почек.

Ф.в.: раствор спиртовой 0,5%, 1%, 2% или 3%, 10% раствор в глицерине, мазь 5%, комбинированные средства.

### **Натрия тетраборат (Sodium tetraborate)**

Оказывает антисептическое и инсектицидное действие.

Применяют местно для полосканий, промываний, спринцеваний, при опрелости, пролежнях, вагинальном кандидозе, фарингите, тонзиллите, а также для уничтожения тараканов и как Е–285 разрешен к применению в пищевой промышленности.

Н.Э.: раздражающее действие на ткани, нейротоксическое и цитотоксическое действие.

Ф.в.: раствор в глицерине 20%, а также входит в состав комбинированных средств (Бикарминт).

### **Салициловая кислота (Salicylic acid)**

Используется в качестве антисептического, кератолитического и раздражающего средства.

Применяют местно на кожу (растворы, мазь, присыпки), а также в ЛОР практике для лечения отитов (2% спиртовой раствор).

Ф.в.: раствор спиртовой 1% и 2%, мазь 2%, 4%, 5% и 10%, а также входит в состав комбинированных средств (мазь Лассара)

### **Фенилсалицилат (Phenyl salicilate, син. Salol)**

Был синтезирован в 1886 году Ненцки с целью создания лекарственного средства, которое бы высвобождало салициловую кислоту в кишечнике а не в желудке и тем самым бы предотвращало ее раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудка. Этот подход к созданию лекарств получил название салолового принципа или принципа Ненцки и явился первым успешным опытом создания пролекарств.

Салол распадается в щелочном содержимом кишечника с высвобождением салициловой кислоты и фенола, так что действие салола определяется ими.

Используется при заболеваниях кишечника, а также при циститах, пиелитах (фенол и салициловая кислота выделяются почками и создают в моче антимикробные концентрации).

По эффективности уступает современным антимикробным средствам, но не дорогой, не токсичен и не вызывает дисбактериоза.

Ф.в.: таблетки по 0,25 и 0,5, входит в состав комбинированных средств (Бесалол).

### **Бриллиантовая зелень (Viride nitens)**

Нарушает функции нуклеиновых кислот микробных клеток.

Применяют наружно как антисептическое средство в виде 1 и 2% спиртовых растворов.

Ф.в.: 1% или 2% спиртовой раствор.

### **Этакридина лактат (Ethacridine lactate)**

Нарушает функции нуклеиновых кислот микробных клеток. Активен в отношении грамположительных бактерий.

Используется в качестве антисептического средства в хирургии, гинекологии, урологии, ЛОР практике, офтальмологии, дерматологии в виде растворов 1 : 100 – 1 : 2000, а также мазей, пасты, присыпки. В растворах не стоек.

Н.Э.: аллергические реакции

Ф.в.: порошок, таблетки 0,01, мазь.

## **ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА**

Это лекарственные средства, которые используются для лечения злокачественных опухолей.

Классификация

### **1. Алкилирующие средства**

- Хлорэтиламины (хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид)
- Этиленимины (тиофосфамид)
- Производные метансульфоновой кислоты /Алкилсульфонаты (бусульфан)
- Производные нитрозомочевин (кармустин, ломустин)
- Металлоорганические соединения платины (цисплатин, карбоплатин)

- Производные триазена и гидразина (прокарбазин, дикарбазин)

## 2. Антиметаболиты

- Антагонисты фолиевой кислоты/антифолаты (метотрексат)
- Антагонисты пурина (меркаптопурин)
- Антагонисты пиримидина (фторурацил, цитарабин)

## 3. Вещества растительного происхождения

- Алкалоиды барвинка розового (винбластин, винкристин)
- Алкалоиды безвременника великолепного (колхамин)
- Подофиллотоксины (этопозид, тенипозид)
- Терпеноиды тисового дерева (паклитаксел, доцетаксел)
- Полусинтетические аналоги камптотецина (топотекан)

## 4. Антибиотики

- Антрациклины (даунорубин, доксорубин)
- Актиномицины (дактиномицин, митомицин)
- Гликопептиды (блеомицин)

## 5. Ферментные средства (аспарагиназа)

## 6. Гормональные и антигормональные средства

- Андрогенные средства (дростанолон пропионат, пролотестон)
- Эстрогенные средства (фосфэстрол, полиэстрадиола фосфат, эстрамустина фосфат)
- Гестагенные средства (гестонорон капроат, медроксипрогестерона ацетат)
- Антиандрогенные средства (ципротерона ацетат, флутамид)
- Антиэстрогенные средства (тамоксифена цитрат)
- Аналоги гонадотропинрилизинг гормона (гозерелин, леупролид)
- Антагонисты гормонов коры надпочечников (аминоглютетимид, митотан, летрозол)

## Алкилирующие средства

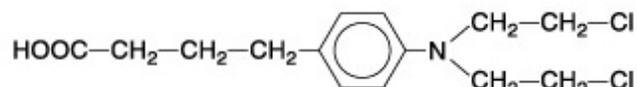
Механизм действия противоопухолевых средств этой группы связывают с их способностью за счет алкильных радикалов ковалентно связываться (алкилировать) с ДНК, что приводит к нарушению ее матричных функций в процессе репликации и транскрипции. Алкилированию подвергаются и другие макромолекулы. В совокупности это, как полагают, приводит к развитию цитотоксического эффекта и гибели опухолевых клеток.

Алкилирующие вещества циклонеспецифичны, т.е. способны повреждать опухолевые клетки в различные фазы их клеточного цикла. Особенно выражено их повреждающее действие в отношении быстро делящихся клеток.

Избирательность действия алкилирующих веществ низкая, в связи с чем все они обладают высокой токсичностью, подавляют кроветворение, повреждают слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, ослабляют иммунитет, нарушают гаметогенез, вызывают тошноту, рвоту и т.п.

### Хлорамбуцил (Chlorambucil, син. Leukeran)

Производное хлорэтиламина, содержащее 2 хлорэтиламинные группировки в структуре своей молекулы:



В организме хлорэтиламинные группировки активируются. За счет образующихся карбоний-ионов хлорамбуцил способен ковалентно связываться с двумя электронодонорными группировками (нуклеофильными центрами) макромолекул и нарушать их специфические функции. Если подобное происходит с ДНК в пределах разных витков одной нити или между комплементарными нитями, то это вызывает нарушение транскрипции, репликации и расхождения нитей ДНК во время деления клетки, что вызывает гибель клетки и развитие цитостатического эффекта.



время установлено, что циклофосфамид подвергается метаболической активации уже при первичном прохождении через печень с образованием альдофосфамида, который затем транспортируется в клетки, где подвергается превращению в фосфорамид - бис -  $\beta$  - хлорэтиламин, обладающий цитотоксическими свойствами и акролеин.

Обладает широким спектром противоопухолевого действия. Используется в расчете на противоопухолевое действие при злокачественных новообразованиях кроветворной ткани, раке яичников, молочной железы, мелкоклеточного рака легких, костной опухоли Юинга, а также в расчете на иммунодепрессивное действие при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани.

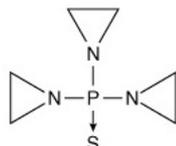
Назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно и в полости тела. Дозирование индивидуальное. Рекомендуемые дозы составляют 3–6 мг/кг. При применении для подавления иммунитета – 1–4 мг/кг.

Н.Э.: геморрагический цистит (что связывают с воздействием акролеина. Для ослабления повреждающего действия акролеина используют Месну, связывающую и инактивирующую тем самым акролеин, за счет содержащихся в молекуле SH-групп), алоpecia, диспепсические расстройства, угнетение кроветворения.

Ф.в.: табл. по 0,05, порошок для инъекций во флаконах по 0,5 и 1,0.

### **Тиофосфамид (Thiophosphamide, син. Thiotepa)**

Триэтилениминтиофосфамид:



Синтезирован в соответствии с имеющимися представлениями о том, что хлорэтиламины при активации превращаются в соответствующие ионы этиленимония. В отличие от производных хлорэтиламина не нуждается в дополнительной активации в организме, но и более токсичен по сравнению с ними.

Используется главным образом для лечения рака яичников, молочной железы, мочевого пузыря.

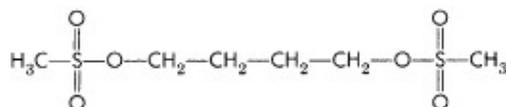
Назначают внутримышечно, внутривенно, внутриартериально и в полости тела в дозе 15 мг 3 раза в неделю.

Н.Э.: угнетение кроветворения.

Ф.в.: лиофилизированный порошок во флаконах по 0,01.

### **Бусульфан (Busulfan, син. Myelosan)**

Относится к производным метансульфоновой кислоты (алкилсульфонатам):



Высоко реакционноспособные группы бусульфана взаимодействуют с нуклеофильными центрами двойной спирали ДНК, что, как и в случае бис- $\beta$ -хлорэтиламинов, приводит к образованию сшивок между отдельными нитями или витками в пределах одной нити и вызывает нарушение репликации и расхождения комплементарных нитей ДНК во время митоза и возникновению цитотоксического действия.

Проявляет большую специфичность по отношению к миелоидным элементам, чем к лимфоидной ткани и применяется при хроническом миелолейкозе.

Назначают внутрь. Дозирование индивидуальное. Рекомендуемые дозы составляют 2–6 мг в день.

Н.Э.: гиперурикемия, фиброз легочной ткани, бесплодие, угнетение кроветворения, алоpecia, нарушение функций печени, помутнение хрусталика, тромбозы.

Ф.в.: табл. по 0,002.

### **Кармустин (Carmustine, син. BCNU)**

1, 3- бис- (2 - хлорэтил)-1- нитрозомочевина:

В организме подвергается активации и действует подобно бисфункциональным хлорэтиламином.

Отличается высокой липофильностью, легко проходит через ГЭБ и используется для лечения злокачественных опухолей и метастазов головного мозга.

Назначают внутривенно. Дозирование индивидуальное. Рекомендуемые дозы составляют 150 – 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 6 недель.

Н.Э.: угнетение кроветворения, диспепсические расстройства, поражение кожи, конъюнктивы, легочный фиброз, поражение печеночной ткани.

Ф.в.: порошок во флаконах по 0,1.

#### **Ломустин (Lomustine, син. CCNU)**

Производное 2-хлорэтилнитрозомочевины.

В отличие от ломустина и алкилирующих соединений, рассмотренных выше, содержит лишь одну хлорэтиламинную группировку, однако действует сходно с ними.

Имеет более высокую биодоступность чем у кармустина при приеме внутрь.

Используется при первичных опухолях головного мозга, ЖКТ, меланоме.

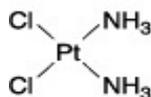
Назначают в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 6 – 8 недель.

Н.Э.: такие же как кармустина.

Ф.в.: таблетки, капсулы по 0,04.

#### **Цисплатин (Cisplatin, син. Platinol)**

Цис-диаминдихлорплатина:



Несмотря на различие в структуре оказывает действие на клетки, сходное с таковым производных бис-β-хлорэтиламина.

Используется для лечения опухолей эпителиальной ткани.

Назначают внутривенно. Дозирование индивидуальное. Рекомендуемые дозы составляют 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки в течение 5 дней или 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в месяц.

Н.Э.: нефротоксичность, ототоксичность, тошнота, рвота, нарушения водно-электролитного баланса, реакции гиперчувствительности. Угнетение кроветворения по сравнению с хлорэтиламином выражено в меньшей степени.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,01, 0,02 и 0,05, 0,1 и 0,25% р-ры для инфузий во флак. по 10, 20, 50 и 100 мл.

#### **Карбоплатин (Carboplatin, син. Paraplatin)**

Комплексное соединения платины близкое по действию с цисплатином.

Уступает ему по активности, но переносится лучше. Тошнота, нейротоксичность, ототоксичность и нефротоксичность выражены в меньшей степени.

Используется для лечения опухолей мочеполовых органов, чувствительных к соединениям платины при непереносимости цисплатина.

Назначают внутривенно по 360 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 28 дней.

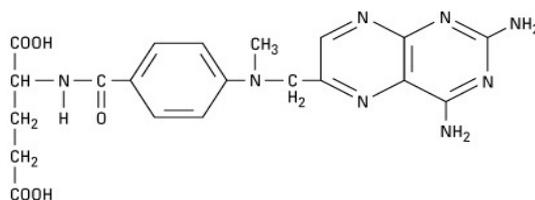
Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,05, 0,15, 0,2 и 0,45, 1% р-р для инфузий во флак. по 5, 15, 45 и 60 мл.

#### **Антиметаболиты**

Вещества имеющие структурное сходство с естественными метаболитами, но не идентичные им. В качестве противоопухолевых в основном используются аналоги пуриновых или пиримидиновых оснований (а также фолиевой кислоты). Конкурируя с соответствующими естественными азотистыми основаниями они препятствуют их включению в полинуклеотиды и таким образом угнетают синтез нуклеиновых кислот, и как следствие, деление клеток.

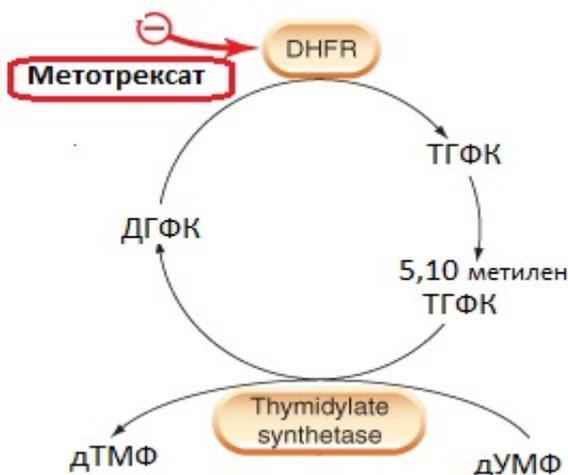
Действие антиметаболитов более циклоспецифично, чем алкилирующих средств, в основном они действуют во время S-фазы клеточного цикла

### Метотрексат (Methotrexate)



Антиметаболит фолиевой кислоты.

Ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и нарушает превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую (ТГФК) и блокирует таким образом синтез тимидилата и ДНК и деление клеток:



Оказывает влияние как на опухолевую ткань, так и на быстроделющиеся клетки красного костного мозга, лимфоидной ткани, эпителия слизистой оболочки ЖКТ.

Применяют при хорионэпителиоме матки, для поддерживающей терапии острых лейкозов у детей, химиотерапии остеосаркомы и некоторых других опухолей, а также в расчете на иммунодепрессивное действие при ревматоидном артрите, псориазе.

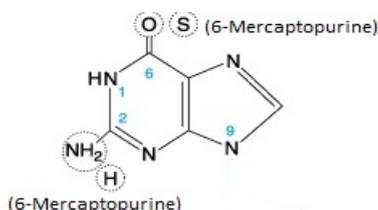
Назначают внутрь и внутривенно в дозах от 30 мг 2 раза в неделю до 20–25 мг ежедневно. При ревматоидном артрите обычно рекомендуемые дозы составляют 5–7,5–15 мг 1 раз в неделю.

Н.Э.: нарушение кроветворения, диспепсические расстройства, алоpecia, дерматит, поражение легочной ткани, нефро- и гепатотоксичность, угнетение гаметогенеза. Токсичность метотрексата может быть ослаблена введением фолиевой кислоты (N5-формилтетрагидрофолиевой кислоты, цитроворум фактор).

Ф.в.: табл. по 0,0025, 0,005, 0,01, порошок для инъекций во флак. по 0,005, 0,02, 0,05, 0,1, 0,5 и 1,0, 0,1% р-р для инъекций во флак. по 1 и 2 мл, 1%-5 мл, 2,5% -в амп. по 1 и 2 мл, 5%- во флак. по 20 мл.

### Меркаптопурин (Mercaptopurine, син. Puri-Nethol)

Синтетический пурин:



В клетках превращается в соответствующий нуклеотид 6-тиоинозин-5-фосфат, который, являясь структурным аналогом и конкурентным антагонистом инозинмонофосфата

ингибирует его превращение в аденозиновый и гуанозиновый нуклеотиды, что приводит к их дефициту в клетках, угнетению биосинтеза ДНК, РНК и других важных для жизнедеятельности клетки веществ и возникновению цитотоксического эффекта.

Используется для индукции ремиссии при острой лейкемии у детей, а также лечения хорионэпителиомы и некоторых солидных опухолей.

Меркаптопурин инактивируется с участием ксантинооксидазы, в связи с чем при одновременном назначении с аллопуринолом (противоподагрическое средство ингибитор ксантинооксидазы) требуется снижение дозы.

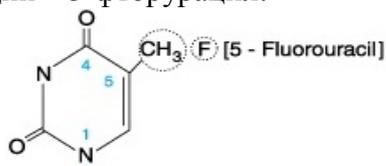
Назначают внутрь в дозе 2,5 мг/кг.

Н.Э.: угнетение кроветворения, анорексия, тошнота, рвота, обратимая желтуха, гиперурикемия.

Ф.в.: таблетки по 0,05.

### **Флуороурацил (Fluorouracil, син. Phthoruracil)**

Галогенизированный пиримидин – 5-фторурацил:



В клетках превращается в активный метаболит 5-фтор-дезоксифуридинмонофосфат (5-фтор-дУМФ), который необратимо ингибирует тимидилатсинтетазу, что приводит к дефициту тимидина в клетках и нарушает таким образом биосинтез ДНК и деление клеток. 5-фтор-дУМФ, превращаясь далее в соответствующий трифосфат, может встраиваться в ДНК и вызывать нарушение ее функций и разрушение полинуклеотидной нити.

Аналогичные изменения могут происходить и с РНК при превращении 5-фторурацила в 5-фторуридин.

В совокупности это вызывает гибель клеток, особенно быстроделящихся, в том числе в опухолевой ткани.

Используется при карциноме молочной железы, желудка, кишечника, а также яичников, матки, мочевого пузыря, простаты, поджелудочной железы и ЛОР органов.

Назначают парентерально, так как при приеме внутрь плохо всасывается.

Рекомендуемые дозы составляют 500 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней, повторно через месяц.

Н.Э.: анорексия, тошнота, стоматит, диарея, угнетение кроветворения, алоpecia, дерматит, неврологические расстройства, кардиотоксичность.

Ф.в.: 2,5% р-р для инъекций во флак. по 10 и 20 мл и 5% во флак. по 5 мл.

### **Цитарабин (Cytarabine, син. Cytosar)**

Цитозина арабинозид. Синтетический нуклеозид, аналог 2-дезоксцитидина.

В клетках превращается в соответствующие моно-, ди- и трифосфаты. Трифосфат, встраиваясь в полинуклеотидную последовательность, блокирует дальнейший синтез образующейся ДНК, а также вызывает разрушение уже синтезированной ДНК, что вызывает гибель клеток.

Используется для индукции ремиссии при остром лейкозе.

Назначают внутривенно по 100-200 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5-7 дней.

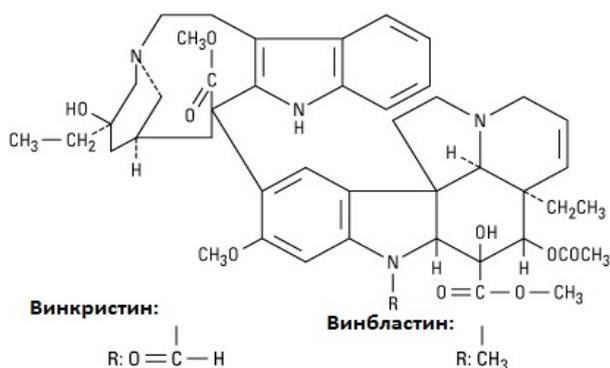
Н.Э.: угнетение кроветворения, желудочно – кишечные расстройства, нарушения функции печени, пневмониты, лихорадка, дерматит, судороги.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,1, 0,5 и 1,0.

### **Вещества растительного происхождения**

#### **Винбластин (Vinblastine, син. Velban)**

Алкалоид барвинка розового.



Избирательно связывается с  $\beta$ -тубулином, нарушает сборку и вызывает разрушение микротрубочек митотического веретена и остановку митотического цикла в метафазе. Нарушение адекватной сегрегации хромосом вызывает гибель клеток.

Используется преимущественно при лечении лимфогранулематоза, карциномы яичек и лимфом в сочетании с блеомицином и цисплатином, хотя может быть использован при других солидных опухолях.

Назначают внутривенно по 0,3 мг/кг каждые 3 недели. Не допустимо попадание винбластина под кожу из-за раздражающего действия.

Н.Э.: лейкопения, тромбоцитопения, анемия, желудочно-кишечные расстройства, алоpecia, дерматиты, нарушение выделения вазопрессина, кардиотоксическое действие, неврологические нарушения.

Ф.в.: порошок для инъекций в ампулах или во флаконах по 0,005 и 0,01.

#### **Винкристин (Vincristine, син. Oncovin)**

Алкалоид барвинка розового, сходный по структуре и механизму действия с винбластином.

Используется в сочетании с преднизолоном для индукции ремиссии при остром лейкозе у детей, а также применяется для лечения других опухолей лимфоидной, нервной, мышечной ткани, карциномы молочной железы, мочевого пузыря и репродуктивных органов.

Назначают внутривенно в дозе 2 мг/м<sup>2</sup> еженедельно.

Н.Э.: неврологические нарушения, запоры, алоpecia, угнетение кроветворения, полиурия, кардиотоксичность.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,0005 и 0,001, 0,1% р-р для инъекций во флак. по 1 мл.

#### **Колхамин (Colchaminum)**

Алкалоид, выделенный из клубней безвременника великолепного.

Механизм действия, как полагают сходен с таковым алкалоидов барвинка.

Применяют при раке кожи.

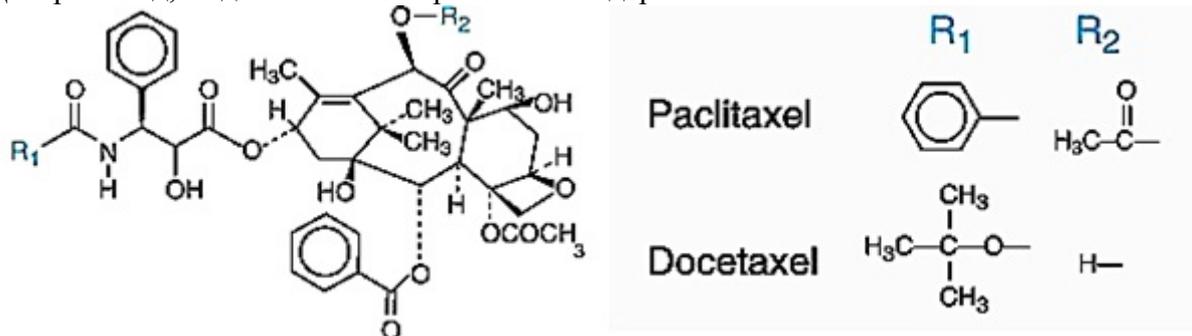
Назначают местно в виде мази курсами по 18-25 дней.

Н.Э.: возможны тошнота, рвота, диарея, алоpecia, лейкопения.

Ф.в.: 0,5% мазь.

#### **Паклитаксел (Paclitaxel, син. Taxol)**

Дитерпеноид, выделенный из коры тисового дерева.



Подобно алкалоидам барвинка связывается с  $\beta$ -тубулином микротрубочек, но, в отличие от них, тормозит не сборку митотического веретена, а замедляет его разрушение, что также препятствует расхождению хромосом к полюсам и вызывает вследствие этого гибель клеток.

Используется для лечения карциномы легких, головы, шеи, мочевого пузыря, а также молочной железы и яичников.

Назначают внутривенно в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>.

Н.Э.: угнетение кроветворения, миалгия, нейропатия, нарушения ритма сердца.

Ф.в.: 0,6% раствор для инъекций во флак. по 5, 17 и 35 мл.

#### Доцетоксел (Docetaxel, син. Taxotere)

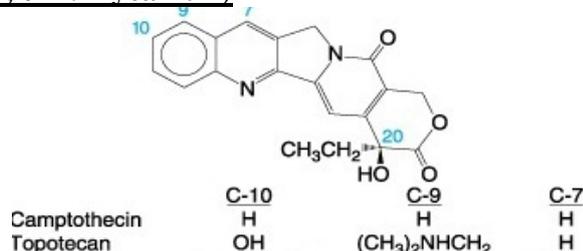
Сходен по структуре и действию с паклитакселом, но несколько более активен по сравнению с ним.

Используется при раке молочных желез, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, желудка, опухолях головы и шеи.

Назначают внутривенно в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели.

Ф.в.: 4% р-р для инъекций во флак. по 7 и 15 мл.

#### Топотекан (Topotecan, син. Нусамтин)



Полусинтетическое производное алкалоида камптотецина.

По механизму действия сходен с этопозидом. Связывается с комплексом топоизомеразы I – ДНК и препятствует респирализации ДНК, что приводит к повреждению ДНК во время репликации и лежит в основе цитотоксического действия.

Используется при метастазирующем раке яичников и мелкоклеточном раке легкого.

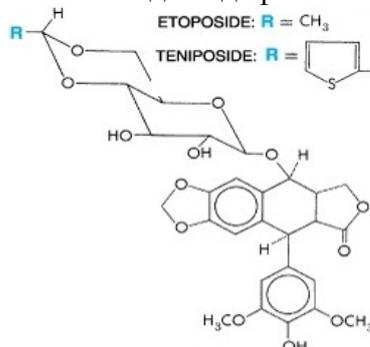
Назначают внутривенно в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в день в течение 5 дней, повторяя такие циклы с двух недельными перерывами.

Н.Э.: угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения), боли в животе, тошнота, анорексия, диарея.

Ф.в.: порошок для инъекций по 0,004 во флаконах.

#### Этопозид (Etoposide, син. Vepesid)

Полусинтетическое производное гликозида подофиллотоксина.



Образует комплексы с топоизомеразой II, а также взаимодействует непосредственно с ДНК, что вызывает распад ДНК и гибель клеток. Действует преимущественно в фазу G<sub>2</sub> клеточного цикла.

Используется преимущественно для лечения мелкоклеточного рака легкого, при злокачественных новообразованиях яичек, обычно в сочетании с другими цитостатическими средствами, а также карциномы мочевого пузыря, лимфом и саркомы Капоши.

Назначают внутривенно по 50-100 мг/м<sup>2</sup> в течение 3-5 дней каждые 3 недели и внутрь по 50 мг на протяжении 3 недель.

Н.Э.: алопеция, лейкопения, тромбоцитопения, желудочно-кишечные нарушения, лихорадка, флебиты, дерматит, гепатотоксичность.

Ф.в.: капс. по 0,025, 0,05 и 0,1, 2% р-р для инъекций в амп по 5 мл.

### **Тенипозид (Teniposide, син. Vumon)**

Также как и этопозид является полусинтетическим производным подофиллотоксина и сходно с ним проявляет противоопухолевое действие.

Применяют при раке легкого, желудка, мочевого пузыря, опухолях мозга, лимфомах, лимфогранулематозе.

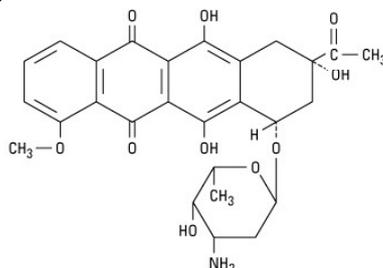
Назначают внутривенно по 50-80 мг/м<sup>2</sup> курсами по 5 дней, а также вводят в мочевой пузырь по 50 мг.

Ф.в.: 1% р-в амп. по 5 мл.

## **Противоопухолевые антибиотики**

### **Даунорубицин (Daunorubicin, син. Rubidomycin)**

Антрациклиновый антибиотик:



Нарушает функции ДНК, непосредственно взаимодействуя с ней, а также, ингибируя фермент топоизомеразу II. Индуцирует образование в клетках свободных радикалов кислорода, оказывающих повреждающее воздействие на макромолекулы нуклеиновых кислот, белков, фосфолипидов мембран. В совокупности это приводит к гибели клеток и развитию цитотоксического эффекта. Действует прежде всего в фазу S клеточного цикла и в меньшей степени в фазу G<sub>2</sub>.

Оказывает влияние как на опухолевую ткань, так и на здоровые быстропролиферирующие ткани.

Используется при острых лейкозах у взрослых, особенно при острой нелимфобластной лейкемии, а также применяется для лечения солидных опухолей и злокачественных лимфомах у детей.

Назначают внутривенно. Дозирование индивидуальное. Рекомендуемые дозы составляют 60-75 мг/м<sup>2</sup> в течение 3-5 дней каждые 3-4 недели

Н.Э.: кардиотоксическое действие (аритмия, гипотензия, сердечная недостаточность), угнетение функций красного костного мозга, алопеция, стоматит, желудочно-кишечные нарушения, дерматиты.

Ф.в.: порошок для инфузий во флак. по 0,02 и 0,04.

### **Доксорубицин (Doxorubicin, син. Adriamycin)**

Антрациклиновый антибиотик, сходный по структуре и действию с даунорубицином.

Используется в отличие от даунорубицина не только при острой лейкемии и злокачественных лимфомах, но также широкого круга солидных опухолей, в частности рака молочной железы и других органов репродуктивной системы, щитовидной железы, легких, остеогенной саркомы.

Назначают внутривенно в дозе 60-75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

Н.Э.: такие же как у даунорубицина.

Ф.в.: порошок для инъекций во флак. по 0,01 и 0,05, 0,2% р-р для инъекций в амп. по 5 мл.



Связывается с ДНК и в присутствии  $Fe^{2+}$  и  $O_2$  индуцирует образование свободных радикалов кислорода, оказывающих повреждающее воздействие на ДНК, что приводит к ее разрушению и гибели клеток. Инактивируется гидралазами, обнаруженными в различных тканях.

Используется для лечения опухолей половых желез, а также, в комбинации с цисплатином, при карциноме головы, шеи, пищевода, мочевого тракта, лимфомах.

Назначают внутривенно по 15-30 мг ежедневно или 2 раза в неделю. Может вводиться под кожу, внутриартериально и в полости тела.

Н.Э.: поражение ткани легких, кожи, гипертермия, головная боль, тошнота, рвота, гипотензия, коллапс.

Ф.в.: порошок для инъекций в ампулах или флаконах по 0,015

## **Ферментные средства**

### **Аспарагиназа (Asparaginase)**

Фермент. Разрушает (дезаминирует) в сыворотке крови аспарагин и уменьшает таким образом его содержание в крови и поступление в клетки. В результате нарушается синтез белков в опухолевых клетках не способных синтезировать аспарагин из-за дефицита аспарагинсинтетазы и деление опухолевых клеток останавливается.

Используется для индукции ремиссии при остром лимфобластном лейкозе у детей. При солидных опухолях не эффективен.

Назначают внутривенно капельно по 200-300 МЕ/кг в течение 3 недель.

Н.Э.: нарушение функций печени и поджелудочной железы, угнетение свертывания крови, аллергические реакции.

Ф.в.: порошок для инъекций по 3000 и 10000 МЕ.

## **Гормональные и антигормональные средства**

### **Эстрогенные средства**

#### **Фосфэстрол (Phosphoestrol, син. Honvan)**

Дифосфат диэтилстильбэстрола натриевая соль.

Синтетическое вещество нестероидной структуры с активностью эстрогенных гормонов.

Угнетает гонадотропную функцию гипофиза. Снижение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови вызывает соответствующее понижение продукции половых гормонов гонадами. У мужчин это приводит к дефициту андрогенов и ослаблению вследствие этого, их стимулирующего влияния на андрогенозависимые опухоли, что сопровождается замедлением их роста и может приводить к их обратному развитию.

Используется для лечения аденокарциномы предстательной железы.

Назначают внутривенно в дозе 0,3 ежедневно в течение месяца, после чего переходят на поддерживающую терапию.

Н.Э.: симптомы феминизации (гинекомастия), тошнота, рвота, зуд.

Ф.в.: 6% водный раствор в ампулах по 5 мл, таблетки по 0,1.

#### **Полиэстрадиол фосфат (Polyestradiol phosphate, син. Estradurin)**

Полимеризованный, растворимый в воде эстрадиола фосфат.

В организме медленно гидролизруется, постепенно высвобождая эстрадиол, который, по принципу обратной отрицательной связи, подавляет гонадотропную функцию гипофиза и уменьшает таким образом продукцию половых гормонов гонадами. В результате в мужском организме снижается содержание тестостерона и ослабляется его стимулирующее влияние на гормонозависимые опухоли.

Так как гидролиз полиэстрадиола происходит медленно, его эффект, в отличие от такового фосфэстрола, сохраняется длительно, что делает его более удобным для проведения длительной терапии.

Используется для поддерживающей терапии рака предстательной железы после применения фосфэстрола.

Назначают внутримышечно из расчета 0,16-0,32 1 раз в месяц.

Н.Э.: симптомы феминизации, тошнота, рвота, головная боль, тромбоэмболии, задержка жидкости в организме, гипертензия.

Ф.в.: порошок во флак. по 0,08.

#### **Эстрамустина фосфат (Estramustin, син. Estracyt)**

Фосфат эстрадиола, содержащий бис-в-хлорэтиламинную группировку.

Оказывает двойное влияние на опухолевую ткань. Содержащаяся в структуре молекулы эстрамустина, бис-в-хлорэтиламинная группировка подвергается внутримолекулярной циклизации и таким образом активизируется и алкилирует ДНК, что вызывает разрушение опухолевых клеток. Эстрадиол, воздействуя на гипофиз, уменьшает продукцию гонадотропных гормонов, что, в конечном итоге приводит к понижению уровня тестостерона в организме и ослаблению вследствие этого его стимулирующего пролиферацию влияния на андрогенозависимые опухолевые ткани.

Используется при раке предстательной железы.

Назначают внутрь по 10-16 мг/кг в сутки.

Н.Э.: тошнота, рвота, диарея, лейкопения, симптомы феминизации, а также другие симптомы, обусловленные эстрогенами (тромбоэмболии, задержка жидкости, гипертензия).

Ф.в.: капсулы по 0,14, порошок для инъекций во флак. по 0,3.

#### **Гестагенные средства**

##### **Медроксипрогестерона ацетат (Medroxyprogesterone acetate, син. Depo-Provera)**

Производное прогестерона.

Ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом, вызывая соответствующее снижение продукции половых гормонов гонадами, а также, по-видимому конкурирует с тестостероном и эстрогенами за связывание с соответствующими рецепторами, что может привести к торможению роста гормонозависимых опухолей.

Используется при аденокарциноме эндометрия и молочной железы у женщин в постменопаузном периоде.

Назначают внутрь по 0,2-1,2 в сутки.

Н.Э.: гирсутизм, алопеция, остеопороз.

Ф.в.: табл. по 0,005, 0,01, 0,25, 0,5, 20% суспензия для инъекций во флаконах по 2,5 и 5 мл и 15% сусп. во флак. и амп. по 1 мл.

##### **Гестонорона капроат (Gestonorone caproate, син. Depostat)**

Синтетический прогестин. Производное 19-норпрогестерона.

Оказывает на пролиферацию гормонозависимых тканей действие, сходное с таковым медроксипрогестерона ацетата. Отличается более продолжительным действием.

Используется при аденоме предстательной железы, аденокарциноме эндометрия и молочной железы.

Назначают внутримышечно по 0,2 1 раз в неделю.

Н.Э.: одышка, а также симптомы аналогичные таковым при дефиците андрогенных и эстрогенных гормонов.

Ф.в.: 10% раствор в масле в ампулах по 2 мл.

#### **Антиэстрогенные средства**

##### **Тамоксифен (Tamoxifen, син. Nolvadex)**

Является парциальным агонистом рецепторов к эстрогенам. Связываясь с рецепторами, препятствует взаимодействию с ними эстрогенов и блокирует таким образом их влияние на органы и ткани-мишени, в том числе опухолевую. Это сопровождается торможением роста эстрогенозависимых опухолей и может вызвать их обратное развитие.

Используется при раке молочной железы, преимущественно у женщин, находящихся в менопаузе.

Назначают внутрь по 0,01 2 раза в день.

Н.Э.: приливы, тошнота, задержка жидкости в организме.

Ф.в.: табл. по 0,01, 0,02, 0,03 и 0,04.

### **Торемифен (Toremifen, син. Fareston)**

Близок по структуре и действию к тамоксифену и используется по тем же показаниям, что и он.

Назначают внутрь по 0,06-0,24 в сутки.

Ф.в.: табл. по 0,02 и 0,06.

### **Андрогенные средства**

#### **Дростанолон пропионат (Drostanoloni propionate, син. Medrotestroni propionate)**

Близок по структуре к тестостерону пропионату, но уступает ему по андрогенной активности.

Угнетает гонадотропную активность гипофиза, что в женском организме приводит к понижению содержания эстрогенов и ослаблению их стимулирующего влияния на эстрогенозависимые ткани, в том числе опухолевую.

Используется главным образом для паллиативного лечения рака молочной железы.

Назначают внутримышечно ежедневно по 0,05-0,1 в день.

Н.Э.: симптомы мускулинизации, обусловленные введением андрогенного стероида в организм, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гепатит.

Ф.в.: 5% раствор в масле в ампулах по 1 мл.

#### **Пролотестон (Prolotestonum)**

Смесь метилдигидротестостерона и его эфиров: пропионата, капроата и энантата.

Оказывает быстрое и длительно сохраняющееся андрогенное действие, что позволяет назначать пролотестон 1 раз в 2 недели.

Используется по тем же показаниям, что и дростанолон – при раке молочной железы.

Назначают внутримышечно по 0,35–0,75.

Ф.в.: 35% раствор в ампулах по 1 мл.

### **Антиандрогенные средства**

#### **Ципротерона ацетат (Cyproteroni acetate, син. Androcur)**

Антиандрогенное средство стероидной структуры.

Блокирует связывание дигидротестостерона с специфическими рецепторами в клетках-мишенях. Обладает также выраженными гестагенными свойствами и вследствие этого тормозит, по принципу обратной отрицательной связи, гонадотропную функцию гипофиза, и таким образом продукцию тестостерона. В совокупности это, как полагают, это приводит к ограничению стимулирующего влияния эндогенных андрогенов на пролиферацию клеток, что и лежит в основе противоопухолевого действия ципротерона.

Используется для паллиативного лечения неоперабельного рака предстательной железы.

Назначают внутрь по 0,1 в день, а также внутримышечно по 0,3 1 раз в 10–14 дней.

Н.Э.: гинекомастия и другие симптомы феминизации.

Ф.в.: табл. по 0,01, 0,05, 10% раствор в масле в амп. по 3 мл.

#### **Флутамид (Flutamide)**

Антиандрогенное средство нестероидной структуры.

Блокирует связывание дигидротестостерона с рецепторами к андрогенам в клетках-мишенях и ослабляет таким образом его стимулирующее влияние на пролиферацию гормоночувствительных тканей.

Используется для паллиативного лечения рака предстательной железы.

Назначают внутрь по 0,25 3 раза в день.

Н.Э.: симптомы феминизации, нарушение функций печени, тошнота, рвота, метгемоглобинемия.

Ф.в.: табл. по 0,05 и 0,1.

### **Синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг гормона**

#### **Гозерелин (Goserelin, син. Zoladex)**

Синтетический декапептид, аналог природного гонадотропин-рилизинг гормона. Выпускается в виде специальных биodeградируемых капсул. При их имплантации под кожу обеспечивается поддержание постоянной концентрации гозерелина в крови в течение длительного времени. Это приводит к тому, что первоначальное стимулирующее влияние гозерелина на продукцию гонадотропных гормонов гипофизом сменяется угнетающим, которое сохраняется в дальнейшем до окончания поступления гозерелина в кровь. Подавление продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов вызывает соответствующее понижение продукции половых гормонов и ослабление таким образом их стимулирующего влияния на гормонозависимые ткани, что может приводить к замедлению опухолевого роста.

Используется для лечения рака предстательной железы. Назначают путем подкожной имплантации в области передней стенки живота 1 раз в 28 дней (3,6 мг) или 1 раз в 12 недель (10,2 мг).

Н.Э.: в течение первых 2 недель лечения вызывает временное повышение уровня половых гормонов, что может ускорить рост опухоли. Из других эффектов возможны головная боль, абдоминальный дискомфорт, ощущения приливов.

Ф.в.: биodeградируемые капсулы, содержащие 0,0036 или 0,0102 гозерелина, помещенные в специальный шприц-аппликатор.

### **Леупролид (Leuprolid)**

Синтетический аналог эндогенного гонадотропин-рилизинг гормона. Действует так же, как и гозерелин. При введении в организм вызывает к 21-28 дню применения понижение содержания половых гормонов до посткастрационного уровня. Последующее ежемесячное введение поддерживает низкий уровень половых гормонов в крови, что может вызвать регресс гормонозависимых опухолей.

Используется для лечения рака предстательной железы.

Назначают внутримышечно в дозе 0,0075 1 раз в месяц.

Нежелательные эффекты такие же как и у гозерелина.

Ф.в.: флаконы по 0,00375, 0,0075, 0,01125, 0,015 и 0,0225.

### **Глюкокортикостероиды**

Используются для лечения острых лейкозов, лимфом, миеломной болезни и других гемобластозов обычно в комбинации с противоопухолевыми средствами из других групп.

Их применение основано на способности глюкокортикоидов подавлять функции лимфоидной ткани и вызывать гибель лимфоцитов, регрессию лимфоузлов, а также ингибировать рост некоторых опухолей мезенхимальных тканей.

### **Антагонисты гормонов коры надпочечников**

#### **Аминоглютетимид (Aminoglutetimide, син. Cytadren)**

Ингибитор биосинтеза стероидных гормонов корой надпочечников. Нарушает превращение холестерина в прегненалон, являющимся исходным веществом для синтеза глюко- и минералокортикоидов, а также половых гормонов.

Используется при опухолях коры надпочечников, гиперкортицизме, а также может применяться для паллиативного лечения аденокарциномы молочной железы и раке предстательной железы.

Назначают внутрь по 0,125–0,25 2–7 раз в сутки.

Н.Э.: вялость, сонливость, депрессия.

Ф.в.: таблетки по 0,025.

#### **Митотан (Mitotane, син. Chlodithane)**

Является ингибитором функции коры надпочечников. Подавляет секрецию кортикостероидов, может вызывать деструкцию нормальной и опухолевой ткани коры надпочечников.

Используется при неоперабельных гормоноактивных опухолях коры надпочечников (кортикостеромах).

Назначают внутрь, начиная с ударных доз 2,0-3,0 в день, в последующем переходят на поддерживающие из расчета 100 мг/кг в день.

Н.Э.: сонливость, вялость, диспепсические расстройства.

Ф.в.: таблетки по 500 мг.

### **Летрозол (Letrozole, син. Femara)**

Избирательно подавляет активность ароматазы и нарушает таким образом превращение андрогенов, образующихся в постменопаузном периоде в коре надпочечников и жировой ткани, в эстрадиол и ослабляет таким образом его стимулирующее влияние на гормонзависимые клетки.

Применяют при эстрогензависимых опухолях молочных желез у женщин в менопаузном периоде.

Назначают по 0,001 1 раз в день.

Н.Э.: диспепсические нарушения, артериальная гипертензия, тромбозы, миалгия, артралгия, анемия, лейкопения.

Ф.в.: табл. по 0,001.

## **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Острые отравления лекарственными средствами могут быть случайными или преднамеренными (суицидальными).

Наиболее часто встречаются острые отравления этиловым спиртом, снотворными, анксиолитическими, антипсихотическими средствами, опиоидными анальгетиками, лекарственными средствами для лечения депрессий.

Основная задача при лечении острых отравлений заключается в удалении из организма вещества, вызвавшего интоксикацию. При тяжелом состоянии этому должны предшествовать общереанимационные мероприятия, направленные на обеспечение функционирования жизненно важных систем организма - дыхания и кровообращения.

Принципы детоксикации заключаются в следующем. Прежде всего необходимо задержать всасывание вещества в кровь. Если вещество частично или полностью всосалось, следует ускорить его выведение из организма, а также воспользоваться антидотами для его обезвреживания или устранения действия.

### **1. Удаление вещества с места попадания в организм и задержка его всасывания в кровь**

Вещество, попавшее на кожу, слизистые оболочки глаз, полости рта, удаляют многократным промыванием холодной водой.

Для удаления вещества, попавшего в желудок, вызывают рвоту или промывают желудок.

Для задержки всасывания токсических веществ из желудочно-кишечного тракта назначают адсорбирующие средства.

Для прекращения дальнейшего поступления токсических газов и летучих жидкостей через легкие, следует прекратить их ингаляцию и обеспечить поступление кислорода.

При подкожном или внутримышечном введении вещества, вызвавшего отравление, его всасывание в кровь может быть замедлено введением сосудосуживающих веществ непосредственно вокруг места инъекции, охлаждением области инъекции пузырем со льдом, или же, по-возможности, наложением жгута, затрудняющего венозный отток крови из области введения вещества.

### **2. Уменьшение концентрации всосавшегося вещества, вызвавшего отравление, в крови и удаление его из организма**

Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь вещества достигается путем введения в организм большого (до нескольких литров) количества жидкости - обильное питье, внутривенного введения изотонического раствора.

Для ускорения выведения токсического вещества из организма используют метод форсированного диуреза, гемодиализ, гемосорбцию, плазмоферез, замещение крови, перитонеальный диализ.

Метод форсированного диуреза заключается в сочетании водной нагрузки (2 и более литров изотонического раствора внутривенно) и высокоэффективных и быстродействующих мочегонных средств (фуросемид). Выводятся только свободные, несвязанные с белками плазмы крови, вещества.

Гемодиализ - пропускание крови через диализатор с полупроницаемой мембраной (искусственная почка). Позволяет в значительной степени освободиться от не связанных с белками токсичных веществ.

Гемосорбция - пропускание крови через колонки, заполненные специальными марками активированного угля с покрытием белками крови или ионообменными смолами. Метод позволяет адсорбировать, и таким образом удалить, вещества, которые плохо диализируются.

Замещение крови - сочетание кровопусканий с переливанием донорской крови.

Плазмоферез - предполагает повторное центрифугирование 200-400 мл крови пострадавшего с последующим удалением плазмы и замещением ее донорской плазмой или раствором электролитов с альбумином.

Перитонеальный диализ - промывание брюшной полости раствором электролитов (например раствором Рингера).

### 3. Устранение действия всосавшегося в кровь токсического вещества

Для устранения действия веществ, всосавшихся в кровь, используют antidotes - лекарственные средства, предназначенные для специфического лечения острых отравлений химическими веществами.

К antidotes относят вещества, которые инактивируют яды путем химического или физического взаимодействия с ними, а также лекарственные средства, ослабляющие действие ядов вследствие фармакологического антагонизма с ними.

К antidotes, связывающим токсические вещества и способствующим их выведению относятся унитиол, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, тетацин-кальций, пентацин, D-пеницилламин, дефероксамин, образующие нетоксичные комплексы с тяжелыми металлами. К этому же типу antidotes можно отнести лекарственное средство Fab-фрагментов к дигоксину, применяющееся при передозировке сердечных гликозидов, протамин сульфат, используемый при передозировке гепарином.

Фармакологические антагонисты, использующиеся в качестве antidotes при отравлении лекарственными веществами.

Наиболее часто в качестве antidotes с таким типом действия применяют лекарственные вещества конкурентно взаимодействующие с теми же рецепторами в организме, что и вещества, ставшие причиной острого отравления. Так, при отравлении опиоидными веществами используют антагонист опиоидных рецепторов налоксон, при отравлении бензодиазепинами применяют антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил, для прекращения действия мускариноподобных веществ используют атропин (M-холиноблокатор). В ряде случаев в качестве антагонистов применяют вещества с другим типом фармакологического антагонизма, чем приведенный выше. В качестве примера может служить ацетилцистеин, который применяют при отравлении парацетамолом.

Чем раньше начато лечение острого отравления antidotes, тем оно эффективнее.

При развившихся поражениях тканей, органов и систем организма и в терминальных стадиях отравления результативность antidотной терапии невелика.

### 4. Симптоматическая терапия острых отравлений

Прежде всего необходимо обеспечить поддержание жизненно важных функций - кровообращения и дыхания.

При появлении нежелательных симптомов, которые отягощают состояние пациента их устраняют с помощью соответствующих средств.

Так боли устраняют анальгетиками, судороги можно купировать диазепамом, при отеке мозга проводят дегидратационную терапию и т.д.

Таким образом, лечение острых отравлений лекарственными средствами включает комплекс дезинтоксикационных мероприятий в сочетании с симптоматической терапией и, при необходимости, реанимационными мерами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USP DI® Русское издание. Выпуски 1-6. – М.: РЦ «Фарммединфо». – 1998-1999.
2. Катцунг, Б.Г. Базисная и клиническая фармакология в 2-х томах. Пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. / Б.Г. Катцунг. – М.; СПб.: БИНОМ, Диалект. – 2008.
3. Конорев, М.Р. Общая и частная рецептура: Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 225 с.
4. Люльман, Х. Наглядная фармакология / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. – М.: Мир, 2008. – 383 с.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства в 2-х т., 16 изд. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна. – 2010.
6. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» / Гл. ред. Г.Л. Вышковский – М.: ООО «РЛС». – 2013.
7. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2-х т. – М.: Мир. – 1997.
8. Справочник Видаль. – Лекарственные препараты в Беларуси. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2013.
9. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис. – 2013.
10. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
11. Харкевич, Д.А. Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. – 10-е издание. – М.: Гэотар-медиа. – 2010.
12. Харкевич, Д.А. Общая рецептура / Д.А. Харкевич, В.В. Майский, В.К. Муратов. – М.: Медицина. – 1982.
13. Шавинер, И. Современные лекарственные препараты. Практическое руководство для врачей. 2-е изд. / И. Шавинер, М. Шавинер. – Израиль. – 1996.
14. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. - 12<sup>th</sup> edition. / Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limberd – Mc Graw-Hill - 2010.
15. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung. – Appleton & Lange, 11<sup>th</sup> ed. – 2010.
16. Lippincotts Illustrated Reviews: Pharmacology. -.4<sup>th</sup> Edition. – 2009.
17. Offermanns, S. Encyclopedia of Molecular Pharmacology/ S. Offermanns, W. Rosenthal. - 2<sup>nd</sup> Edition. – Springer. – 2008.
18. Rang, H.P. Pharmacology / H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.G. Flower. - 6<sup>th</sup> Edition. – 2007.

Учебное издание

**Конорев** Марат Русланович  
**Крапивко** Иван Иванович  
**Рождественский** Дмитрий Анатольевич

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ в 2-х томах  
(Том 2)

Пособие

Редактор М.Р.Конорев  
Технический редактор И.А. Борисов  
Оформление О.Н. Рябова, С.Л. Макеенко  
Компьютерная верстка О.Н. Рябова

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага типографская №2.  
Ризография. Усл. печ.л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_. Заказ \_\_\_\_\_

Издатель и полиграфическое исполнение:  
УО «Витебский государственный медицинский университет».  
ЛИ №02330/0549444 от 08.04.09 г.  
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск